

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TRISENOX 1 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
TRISENOX 2 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

TRISENOX 1 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 1 mg τριοξείδιο του αρσενικού.  
Κάθε φύσιγγα των 10 ml περιέχει 10 mg τριοξείδιο του αρσενικού.

TRISENOX 2 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 2 mg τριοξείδιο του αρσενικού.  
Κάθε φιαλίδιο των 6 ml περιέχει 12 mg τριοξείδιο του αρσενικού.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα).

Διαυγές, άχρωμο, υδατώδες διάλυμα.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το TRISENOX ενδείκνυται για επαγωγή της ύφεσης και στερεοποίησης σε ενήλικες ασθενείς με:

- Νεοδιαγνωσθείσα χαμηλού έως ενδιάμεσου κινδύνου οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία (APL) (αριθμός λευκοκυττάρων,  $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) σε συνδυασμό με all-*trans*-ρετινοϊκό οξύ (ATRA)
- Υποτροπιάζουσα/δυσίατη οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία (APL) (η προηγούμενη θεραπεία θα έπρεπε να είχε συμπεριλάβει ρετινοειδές και χημειοθεραπεία) η οποία χαρακτηρίζεται από την μετατόπιση t(15, 17) ή/και την παρουσία του άλφα γονιδίου ρετινοϊκού-οξέος-υποδοχέα προμυελοκυτταρικής λευχαιμίας (PML/RAR-άλφα).

Το ποσοστό απόκρισης άλλων υπομορφών οξείας μυελογενούς λευχαιμίας στο τριοξείδιο του αρσενικού δεν έχει μελετηθεί.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το TRISENOX πρέπει να χορηγείται υπό την παρακολούθηση γιατρού ο οποίος είναι εξοικειωμένος με την αντιμετώπιση περιστατικών οξείας λευχαιμίας, και οι ειδικές διαδικασίες παρακολούθησης που περιγράφονται στην παράγραφο 4.4 θα πρέπει να ακολουθούνται.

#### Δοσολογία

Η ίδια δόση συνιστάται ενήλικες και ηλικιωμένους.

### Νεοδιαγνωσθείσα χαμηλού έως ενδιάμεσου κινδύνου οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία (APL)

#### *Πρόγραμμα θεραπείας επαγωγής*

Το TRISENOX πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόση των 0,15 mg/kg/ημερησίως, έως ότου επιτευχθεί πλήρης ύφεση. Αν δεν έχει συμβεί πλήρης ύφεση σε διάστημα 60 ημερών, η χορήγηση των δόσεων πρέπει να διακοπεί.

#### *Πρόγραμμα στερεοποίησης*

Το TRISENOX πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόση των 0,15 mg/kg/ημερησίως, 5 ημέρες την εβδομάδα. Η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται για 4 εβδομάδες υπό αγωγή και 4 εβδομάδες χωρίς αγωγή, για ένα σύνολο 4 κύκλων.

### Υποτροπιάζουσα/δυσίατη οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία (APL)

#### *Πρόγραμμα θεραπείας επαγωγής*

Το TRISENOX πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως σε καθορισμένη δόση των 0,15 mg/kg/ημερησίως έως ότου επιτευχθεί πλήρης ύφεση (παρουσία βλαστών στον κυτταρικό μυελό των οστών σε ποσοστό μικρότερο του 5% και απουσία λευχαιμικών κυττάρων). Αν δεν έχει συμβεί πλήρης ύφεση σε διάστημα 50 ημερών, η χορήγηση των δόσεων πρέπει να διακοπεί.

#### *Πρόγραμμα στερεοποίησης*

Η θεραπεία στερεοποίησης πρέπει να αρχίσει 3 έως 4 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας επαγωγής. Το TRISENOX πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόση των 0,15 mg/kg/ημερησίως για 25 δόσεις. Αυτές θα χορηγούνται 5 ημέρες την εβδομάδα, και στη συνέχεια θα μεσολαβεί διακοπή δύο ημερών, σχήμα το οποίο θα επαναλαμβάνεται για 5 εβδομάδες.

### Καθυστέρηση δοσολογίας, τροποποίηση και επανεκκίνηση

Η θεραπεία με TRISENOX πρέπει να διακοπεί προσωρινά πριν από το προγραμματισμένο τέλος της θεραπείας, οποιαδήποτε στιγμή παρατηρηθεί βαθμός τοξικότητας 3 ή μεγαλύτερος με βάση τα Συνήθη Κριτήρια Τοξικότητας του National Cancer Institute (Common Toxicity Criteria) και κριθεί ότι είναι πιθανό να σχετίζονται με τη θεραπεία με TRISENOX. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν τέτοιες αντιδράσεις που θεωρείται ότι σχετίζονται με το TRISENOX πρέπει να ξαναρχίζουν τη θεραπεία μόνο μετά τη λύση του τοξικού συμβάντος ή μετά την ανάρρωση σε κατάσταση γραμμής βάσης/αναφοράς της ανωμαλίας που οδήγησε στη διακοπή. Σε τέτοιες περιπτώσεις, η θεραπεία πρέπει να ξαναρχίζει στο 50% της προηγούμενης ημερήσιας δόσης. Αν το τοξικό συμβάν δεν επαναληφθεί μέσα σε 7 ημέρες από την επανεκκίνηση της θεραπείας στη μειωμένη δόση, η ημερήσια δοσολογία μπορεί να κλιμακωθεί πάλι στο 100% της αρχικής δόσης. Ασθενείς που παρουσιάζουν επανάληψη της τοξικότητας πρέπει να διακόψουν τη θεραπεία.

Για ΗΚΓ, ανωμαλίες ηλεκτρολυτών και ηπατοτοξικότητα, βλ. παράγραφο 4.4.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηπατική ανεπάρκεια*

Εφόσον δεν είναι διαθέσιμα δεδομένα από όλες τις ομάδες ηπατικής ανεπάρκειας και ενδέχεται να εμφανιστούν ηπατοτοξικές επιδράσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TRISENOX, συνιστάται προσοχή στη χρήση του TRISENOX σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.8).

#### *Νεφρική ανεπάρκεια*

Εφόσον δεν είναι διαθέσιμα δεδομένα από όλες τις ομάδες νεφρικής ανεπάρκειας, συνιστάται προσοχή στη χρήση του TRISENOX σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του TRISENOX σε παιδιά ηλικίας έως 17 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα για παιδιά ηλικίας 5 έως 16 ετών περιγράφονται στην παράγραφο 5.1, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών.

## Τρόπος χορήγησης

Το TRISENOX πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως για 1-2 ώρες. Η διαδικασία της έγχυσης μπορεί να διαρκέσει παραπάνω από 4 ώρες σε περίπτωση που παρατηρηθούν αγγειοκινητικές αντιδράσεις. Δεν απαιτείται κεντρικός φλεβικός καθετήρας. Οι ασθενείς πρέπει να εισαχθούν στο νοσοκομείο κατά το ξεκίνημα της θεραπείας λόγω συμπτωμάτων της ασθένειας και προς εξασφάλιση κατάλληλης παρακολούθησης.

Για οδηγίες σχετικά με την παρασκευή του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Κλινικά ασταθείς ασθενείς με οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία (APL) διατρέχουν υψηλό κίνδυνο και οι ηλεκτρολυτικές, γλυκαιμικές, αιματολογικές, ηπατικές, νεφρικές και ηλεκτροπηκτικές εξετάσεις για αυτούς τους ασθενείς πρέπει να ελέγχονται συχνότερα.

#### Σύνδρομο ενεργοποίησης λευκοκυττάρων (σύνδρομο διαφοροποίησης APL)

Το 27% των ασθενών που πάσχουν από οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία (APL), στο πλαίσιο της υποτροπιάζουσας/δυσίατης νόσου, και υποβάλλονται σε θεραπεία με τριοξειδίο του αρσενικού παρουσίασαν συμπτώματα παρόμοια με αυτά του συνδρόμου γνωστού ως σύνδρομο οξείας προμυελοκυτταρικής λευχαιμίας ρετινοϊκού οξέος (RA-APL) ή σύνδρομο διαφοροποίησης APL που χαρακτηρίζεται από πυρετό, δύσπνοια, αύξηση σωματικού βάρους, πνευμονικά διηθήματα και πλευρικές ή περικαρδικές διαφυγές, με ή χωρίς λευκοκυττάρωση. Το σύνδρομο αυτό μπορεί να αποβεί θανατηφόρο. Σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με APL οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με τριοξειδίο του αρσενικού και all-trans-ρετινοϊκό οξύ (ATRA), σύνδρομο διαφοροποίησης APL παρατηρήθηκε στο 19% συμπεριλαμβανομένων 5 σοβαρών περιστατικών. Κατά την εμφάνιση των πρώτων ενδεικτικών συμπτωμάτων του συνδρόμου (αδικαιολόγητος πυρετός, δύσπνοια ή/και αύξηση του σωματικού βάρους, μη φυσιολογικά ακροαστικά ευρήματα στο θώρακα ή ακτινογραφικές ανωμαλίες), η θεραπεία με TRISENOX πρέπει να διακοπεί προσωρινά και η χορήγηση υψηλών δόσεων στεροειδών (δεξαμεθαζόνη 10 mg χορηγείται ενδοφλεβίως δύο φορές ημερησίως) πρέπει να αρχίσει άμεσα, ανεξάρτητα από τον αριθμό των λευκοκυττάρων και να συνεχιστεί για τουλάχιστον 3 ημέρες ή περισσότερο μέχρι να υποχωρήσουν τα σημεία και τα συμπτώματα. Εάν δικαιολογείται/απαιτείται κλινικά, συνιστάται επίσης ταυτόχρονη θεραπεία με διουρητικά. Η πλειονότητα των ασθενών δεν απαιτεί τη μόνιμη διακοπή της θεραπείας με TRISENOX κατά τη διάρκεια της θεραπείας του συνδρόμου διαφοροποίησης APL. Μόλις έχουν υποχωρήσει τα σημεία και συμπτώματα, η θεραπεία με TRISENOX μπορεί να συνεχιστεί στο 50% της προηγούμενης δόσης κατά τη διάρκεια των πρώτων 7 ημερών. Στη συνέχεια, υπό την απουσία επιδείνωσης της προηγούμενης τοξικότητας, το TRISENOX θα μπορούσε να συνεχιστεί στην πλήρη δοσολογία. Στην περίπτωση επανεμφάνισης των συμπτωμάτων, το TRISENOX θα πρέπει να μειωθεί στην προηγούμενη δοσολογία. Προκειμένου να αποφευχθεί η ανάπτυξη του συνδρόμου διαφοροποίησης APL κατά τη διάρκεια της θεραπείας επαγωγής, πρεδνιζόνη (0,5 mg/kg σωματικού βάρους ανά ημέρα καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας επαγωγής) μπορεί να χορηγηθεί από την ημέρα 1 της εφαρμογής του TRISENOX μέχρι το τέλος της θεραπείας επαγωγής στους ασθενείς με APL. Δε συνιστάται η παράλληλη χρήση χημειοθεραπείας και στεροειδών καθώς δεν έχει δοκιμαστεί η παράλληλη χρήση στεροειδών και χημειοθεραπείας κατά τη διάρκεια της θεραπείας του συνδρόμου ενεργοποίησης λευκοκυττάρων που οφείλεται στο TRISENOX. Η εμπειρία έπειτα από τη διάθεση του προϊόντος στην κυκλοφορία υποδηλώνει ότι παρόμοιο σύνδρομο ενδέχεται να παρουσιάσουν ασθενείς με άλλους τύπους κακοήθειας. Η παρακολούθηση και ο χειρισμός των ασθενών αυτών θα πρέπει να έχουν όπως περιγράφεται ανωτέρω.

### Ανωμαλίες ηλεκτροκαρδιογραφημάτων (ΗΚΓ)

Το τριοξειδίο του αρσενικού μπορεί να προκαλέσει παράταση των διαστημάτων QT και πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό. Η παράταση QT μπορεί να προκαλέσει έναν τύπο πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας (torsade de pointes) η οποία μπορεί να αποβεί θανατηφόρα. Η προηγούμενη θεραπεία με ανθρακυκλίνες ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο παράτασης του διαστήματος QT. Ο κίνδυνος πρόκλησης πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας σχετίζεται με το βαθμό παράτασης QT, τη συνακόλουθη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που παρατείνουν το διάστημα QT (όπως αντιαρρυθμικών τύπου Ia ή III (π.χ. quinidine, amiodarone, sotalol, dofetilide), αντιψυχωσικών (π.χ. thioridazine), αντικαταθλιπτικών (π.χ. amitriptyline), ορισμένων μακρολιδών (π.χ. erythromycin), ορισμένων αντιϊσταμινικών (π.χ. terfenadine ή astemizole), ορισμένων αντιβιοτικών κινολόνης (π.χ. sparflloxacin), ή άλλων μεμονωμένων φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι μεγαλώνουν το διάστημα QT (π.χ. cisapride)), το ιστορικό πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας, την προϋπάρχουσα παράταση διαστήματος QT, τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, τη χορήγηση διουρητικών για την αποβολή καλίου, την αμφοτερικίνη Β ή άλλες συνθήκες που προκαλούν υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαιμία. Σε κλινικές δοκιμές, στο πλαίσιο της υποτροπιάζουσας/δυσίατης νόσου, το 40% των ασθενών που υποβαλλόταν σε θεραπεία με TRISENOX παρουσίασε τουλάχιστον μία καταγραφή ΗΚΓ με παράταση διαστήματος QT μετά την αποκατάσταση ( $QT_c$ ) μεγαλύτερη από 500 msec. Η παράταση του διαστήματος  $QT_c$  παρατηρήθηκε 1 με 5 εβδομάδες έπειτα από την έγχυση TRISENOX, και είχε επιστρέψει στη γραμμή βάσης μέχρι το πέρας 8 εβδομάδων έπειτα από την έγχυση TRISENOX. Ένας ασθενής (ο οποίος υποβαλλόταν σε συνακόλουθη θεραπεία με πολλαπλά φαρμακευτικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένης της αμφοτερικίνης Β) παρουσίασε ασυμπτωματική πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία κατά τη διάρκεια θεραπείας επαγωγής με τριοξειδίο του αρσενικού λόγω υποτροπής του συνδρόμου APL. Σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με APL, 15,6% έδειξαν παράταση του  $QT_c$  με το τριοξειδίο του αρσενικού σε συνδυασμό με ATRA (βλ. παράγραφο 4.8). Σε έναν νεοδιαγνωσθέντα ασθενή η θεραπεία επαγωγής τερματίστηκε λόγω σοβαρής παράτασης του διαστήματος  $QT_c$  και ανωμαλιών των ηλεκτρολυτών κατά την ημέρα 3 της θεραπείας επαγωγής.

### Συστάσεις για τα ΗΚΓ και την παρακολούθηση των ηλεκτρολυτών

Πριν την έναρξη της θεραπείας με TRISENOX, πρέπει να πραγματοποιηθεί ΗΚΓ 12 απαγωγών και να αξιολογηθούν ηλεκτρολύτες ορού (κάλιο, ασβέστιο και μαγνήσιο) και κρεατινίνη. Προϋπάρχουσες ηλεκτρολυτικές διαταραχές πρέπει να αποκατασταθούν και, εάν είναι δυνατόν, να διακοπεί η χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που συντελούν στην παράταση του διαστήματος QT. Οι ασθενείς με παράγοντες κινδύνου παράτασης του διαστήματος  $QT_c$  ή με παράγοντες κινδύνου πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας θα πρέπει να βρίσκονται συνεχώς υπό καρδιακή παρακολούθηση (ΗΚΓ). Αν η τιμή διαστήματος  $QT_c$  είναι μεγαλύτερη των 500 msec, τα μέτρα αποκατάστασης πρέπει να ολοκληρωθούν και να αξιολογηθεί εκ νέου το διάστημα  $QT_c$  με μία σειρά από ΗΚΓ και, εάν διατίθεται, θα μπορούσε να ζητηθεί η συμβουλή ειδικού, πριν ληφθεί απόφαση για τη χρήση TRISENOX. Κατά τη θεραπεία με TRISENOX, οι συγκεντρώσεις καλίου πρέπει να διατηρηθούν πάνω από 4 mEq/l και οι συγκεντρώσεις μαγνησίου πάνω από 1,8 mg/dl. Για τους ασθενείς που φτάνουν σε απόλυτη τιμή διαστήματος QT >500 msec πρέπει να πραγματοποιηθεί εκ νέου αξιολόγηση και να ληφθούν άμεσα μέτρα για την αποκατάσταση, αν υφίστανται, συνακόλουθων επικίνδυνων παραγόντων ενώ εξετάζεται ο κίνδυνος/το όφελος συνέχισης της θεραπείας σε σύγκριση με την αναστολή της θεραπείας με TRISENOX. Αν παρατηρηθούν συγκοπτική κρίση, ταχυκαρδία ή αρρυθμία, ο ασθενής πρέπει να εισαχθεί στο νοσοκομείο και να παρακολουθείται συνεχώς, πρέπει να αξιολογηθούν οι ηλεκτρολύτες, η θεραπεία με TRISENOX πρέπει να διακοπεί προσωρινά μέχρι η τιμή διαστήματος  $QT_c$  να υποχωρήσει κάτω από 460 msec, οι ανωμαλίες των ηλεκτρολυτών να αποκατασταθούν και να παύσουν τα συμπτώματα συγκοπτικής κρίσης και αρρυθμίας. Μετά την ανάκαμψη, η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί στο 50% της προηγούμενης ημερήσιας δόσης. Εάν η παράταση  $QT_c$  δεν επανεμφανιστεί εντός 7 ημερών από την επανέναρξη της θεραπείας στη μειωμένη δόση, η θεραπεία με TRISENOX μπορεί να συνεχιστεί στα 0,11 mg/kg σωματικού βάρους ανά ημέρα για μια δεύτερη εβδομάδα. Η ημερήσια δόση μπορεί να κλιμακωθεί πίσω στο 100% της αρχικής δόσης εάν δεν συμβεί παράταση. Δεν υπάρχουν στοιχεία για την επίδραση του τριοξειδίου του αρσενικού στην τιμή διαστήματος  $QT_c$  κατά τη διάρκεια της έγχυσης. Τα ΗΚΓ πρέπει να λαμβάνονται δύο φορές εβδομαδιαίως, και συχνότερα για κλινικά ασταθείς ασθενείς κατά την επαγωγή και τη σταθεροποίηση.

### Ηπατοτοξικότητα (βαθμού 3 ή μεγαλύτερη)

Σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με χαμηλού έως ενδιάμεσου κινδύνου APL, 63,2% ανέπτυξαν βαθμού 3 ή 4 ηπατοτοξικές επιδράσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας επαγωγής ή στερεοποίησης με τριοξειδίο του αρσενικού σε συνδυασμό με ATRA (βλ. παράγραφο 4.8). Ωστόσο, οι τοξικές επιδράσεις επιλύθηκαν με την προσωρινή διακοπή είτε του TRISENOX, είτε του ATRA ή και των δύο. Η θεραπεία με τριοξειδίο του αρσενικού πρέπει να διακοπεί πριν το προγραμματισμένο τέλος της θεραπείας οποιαδήποτε στιγμή παρατηρηθεί ηπατοτοξικότητα βαθμού 3 ή μεγαλύτερη σύμφωνα με τα Συνήθη Κριτήρια Τοξικότητας του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου των ΗΠΑ (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria). Μόλις η χολερυθρίνη ή/και η SGOT ή/και η αλκαλική φωσφατάση μειωθούν σε τιμές χαμηλότερες από 4 φορές το ανώτατο φυσιολογικό επίπεδο, η θεραπεία με TRISENOX πρέπει να συνεχιστεί στο 50% της προηγούμενης δόσης κατά τη διάρκεια των πρώτων 7 ημερών. Στη συνέχεια, υπό την απουσία επιδείνωσης της προηγούμενης τοξικότητας, το TRISENOX θα πρέπει να συνεχιστεί στην πλήρη δοσολογία. Στην περίπτωση επανεμφάνισης της ηπατοτοξικότητας, το TRISENOX πρέπει να διακοπεί μόνιμα.

### Καθυστέρηση δοσολογίας και τροποποίηση

Η θεραπεία με TRISENOX πρέπει να διακοπεί προσωρινά πριν από την προκαθορισμένη λήξη της σε οποιαδήποτε φάση παρατηρηθεί τοξικότητα βαθμού 3 ή μεγαλύτερου σύμφωνα με τα Συνήθη Κριτήρια Τοξικότητας του National Cancer Institute (Common Toxicity Criteria), η οποία κριθεί ότι πιθανώς σχετίζεται με τη θεραπεία με TRISENOX. (βλ. παράγραφο 4.2)

### Εργαστηριακές δοκιμές

Τα ηλεκτρολυτικά, γλυκαιμικά, αιματολογικά, ηπατικά, νεφρικά και ηλεκτροπηκτικά διαγράμματα πρέπει να παρακολουθούνται τουλάχιστον δύο φορές την εβδομάδα, και συχνότερα για κλινικά ασταθείς ασθενείς κατά τη φάση της επαγωγής και τουλάχιστον εβδομαδιαίως στη φάση της στερεοποίησης.

### Νεφρική ανεπάρκεια

Εφόσον δεν είναι διαθέσιμα δεδομένα από όλες τις ομάδες νεφρικής ανεπάρκειας, συνιστάται προσοχή στη χρήση του TRISENOX σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Η εμπειρία με ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια είναι ανεπαρκής ώστε να καθορίσει εάν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Δεν έχει μελετηθεί η χρήση του TRISENOX σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση.

### Ηπατική ανεπάρκεια

Εφόσον δεν είναι διαθέσιμα δεδομένα από όλες τις ομάδες ηπατικής ανεπάρκειας και ενδέχεται να εμφανιστούν ηπατοτοξικές επιδράσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τριοξειδίο του αρσενικού, συνιστάται προσοχή στη χρήση του TRISENOX σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4 σχετικά με την ηπατοτοξικότητα και παράγραφο 4.8). Η εμπειρία με ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια είναι ανεπαρκής ώστε να καθορίσει εάν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

### Ηλικιωμένοι

Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση TRISENOX σε ηλικιωμένους ασθενείς. Η συγκεκριμένη ομάδα ασθενών απαιτεί προσοχή.

### Υπερλευκοκυττάρωση

Η θεραπεία με τριοξειδίο του αρσενικού έχει συνδεθεί με την ανάπτυξη υπερλευκοκυττάρωσης ( $\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) σε ορισμένους ασθενείς με υποτροπιάζουσα/δυσίατη APL. Δεν αποδείχτηκε ότι υπήρχε σχέση μεταξύ του γνωστού αριθμού λευκοκυττάρων (WBC) και της ανάπτυξης υπερλευκοκυττάρωσης. Επίσης, δεν προέκυψε συσχετισμός μεταξύ του αριθμού αναφοράς λευκοκυττάρων και της τιμής κορυφής WBC. Η υπερλευκοκυττάρωση δεν αντιμετωπίστηκε ποτέ με πρόσθετη χημειοθεραπεία και υποχώρησε με τη χρήση του TRISENOX. Ο αριθμός WBC κατά τη στερεοποίηση δεν ήταν τόσο υψηλός όσο κατά τη θεραπεία επαγωγής και ανέρχονταν σε  $< 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ , εκτός από την περίπτωση ενός ασθενούς με αριθμό WBC  $22 \times 10^3/\mu\text{l}$  κατά τη στερεοποίηση. Είκοσι ασθενείς με υποτροπιάζουσα/δυσίατη APL (50%) παρουσίασαν λευκοκυττάρωση. Ωστόσο, σε όλους αυτούς τους ασθενείς, ο αριθμός WBC παρουσίαζε μείωση ή είχε επανέλθει στα φυσιολογικά επίπεδα

πριν από την απομάκρυνση των λευχαιμικών κυττάρων από τον μυελό των οστών και δεν απαιτήθηκε κυτταροτοξική χημειοθεραπεία ή λευκαφαίρεση. Σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με χαμηλού έως ενδιάμεσου κινδύνου APL αναπτύχθηκε λευκοκυττάρωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας επαγωγής σε 35 από 74 (47%) ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.8). Ωστόσο, όλα τα περιστατικά αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς με θεραπεία με υδροξουρία.

Σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με υποτροπιάζουσα/δυσίατη APL οι οποίοι αναπτύσσουν συνεχή λευκοκυττάρωση μετά την έναρξη της θεραπείας, πρέπει να χορηγηθεί υδροξουρία. Η υδροξουρία πρέπει να συνεχιστεί σε μια δεδομένη δόση για να διατηρήσει τον αριθμό των λευκοκυττάρων  $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$  και ακολούθως να μειωθεί σταδιακά.

Πίνακας 1 Σύσταση για έναρξη της υδροξουρίας

WBC	Υδροξουρία
$10-50 \times 10^3/\mu\text{l}$	500 mg τέσσερις φορές την ημέρα
$>50 \times 10^3/\mu\text{l}$	1.000 mg τέσσερις φορές την ημέρα

#### Ανάπτυξη δευτέρων πρωτογενών κακοηθειών

Το δραστικό συστατικό του TRISENOX, τριοξειδίο του αρσενικού, είναι ένα καρκινογόνο για τον άνθρωπο. Παρακολουθείτε τους ασθενείς για την ανάπτυξη δευτέρων πρωτογενών κακοηθειών.

#### Εγκεφαλοπάθεια

Περιπτώσεις εγκεφαλοπάθειας αναφέρθηκαν με τη θεραπεία με τριοξειδίο του αρσενικού. Εγκεφαλοπάθεια του Wernicke μετά από θεραπεία με τριοξειδίο του αρσενικού αναφέρθηκε σε ασθενείς με ανεπάρκεια της βιταμίνης B1. Οι ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο ανεπάρκειας B1 θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα εγκεφαλοπάθειας μετά την έναρξη τριοξειδίου του αρσενικού. Ορισμένες περιπτώσεις παρουσίασαν ανάκαμψη με τη χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης B1.

#### Έκδοχο με γνωστή δράση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες αξιολογήσεις φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ του TRISENOX και άλλων θεραπευτικών φαρμακευτικών προϊόντων.

#### Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν παράταση του διαστήματος QT/QTc, υποκαλιαιμία ή υπομαγνησισαιμία

Η παράταση QT/QTc αναμένεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τριοξειδίο του αρσενικού, ενώ έχουν αναφερθεί περιπτώσεις πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας και καρδιακού αποκλεισμού. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία, ή έχουν υποβληθεί σε θεραπεία, με φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν υποκαλιαιμία ή υπομαγνησισαιμία, όπως διουρητικά ή αμφοτερικίνη B, ενδέχεται να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για εκδήλωση πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας. Συνιστάται προσοχή σε περίπτωση που το TRISENOX χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν παράταση διαστήματος QT/QTc όπως μακρολίδες, αντιψυχωσικά θειοριδαζίνης, ή φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν υποκαλιαιμία ή υπομαγνησισαιμία. Πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τους φαρμακευτικούς παράγοντες παράτασης του διαστήματος QT, παρέχονται στην παράγραφο 4.4.

#### Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν ηπατοτοξικές επιδράσεις

Ενδέχεται να εμφανιστούν ηπατοτοξικές επιδράσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τριοξειδίο του αρσενικού, συνιστάται προσοχή όταν το TRISENOX συγχωρηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν ηπατοτοξικές επιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.8).

#### Άλλα αντιλευχαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα

Δεν γνωρίζουμε την επίδραση του TRISENOX όσον αφορά την αποτελεσματικότητα άλλων αντιλευχαιμικών φαρμακευτικών προϊόντων.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Λόγω του γονοτοξικού κινδύνου των ενώσεων αρσενικού (βλ. παράγραφο 5.3), οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά αντισυλληπτικά μέτρα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TRISENOX και για 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Οι άνδρες πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά αντισυλληπτικά μέτρα και να ενημερώνονται να μην τεκνοποήσουν κατά τη διάρκεια της λήψης του TRISENOX και για 3 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

#### Κύηση

Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι το τριοξειδίο του αρσενικού είναι εμβρυοτοξικό και τερατογόνο (βλέπε παράγραφο 5.3). Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε έγκυες γυναίκες που χρησιμοποιούν TRISENOX.

Εάν το παρόν φαρμακευτικό προϊόν χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή εάν η ασθενής βρεθεί σε κατάσταση εγκυμοσύνης κατά τη διάρκεια λήψης του φαρμάκου, πρέπει να ενημερωθεί για τις πιθανές βλαβερές συνέπειες στο έμβρυο.

#### Θηλασμός

Το αρσενικό απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Για το λόγο ότι υπάρχει πιθανότητα σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών λόγω του TRISENOX σε βρέφη και παιδιά που θηλάζουν, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται πριν την έναρξη και κατά τη διάρκεια της χορήγησης του φαρμάκου και για δύο εβδομάδες μετά την τελευταία δόση.

#### Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές ή μη-κλινικές μελέτες γονιμότητας με το TRISENOX.

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το TRISENOX δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Σε κλινικές δοκιμές, παρατηρήθηκαν σχετιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 και 4 (βάσει των Συνήθων Κριτηρίων Τοξικότητας) σε ποσοστό 37% των ασθενών με υποτροπιάζουσα/δυσίατη APL. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ήταν υπεργλυκαιμία, υποκαλαιμία, ουδετεροπενία και αυξημένη αλανίνη αμινοτρανσφεράση (ALT). Η λευκοκυττάρωση εκδηλώθηκε σε 50% των ασθενών με υποτροπιάζουσα/δυσίατη APL, όπως προέκυψε περισσότερο με βάση αιματολογικές αξιολογήσεις.

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συχνές (1-10%) και όχι μη αναμενόμενες στην περίπτωση της υποτροπιάζουσας/δυσίατης νόσου. Αυτές οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αποδίδονται στο τριοξειδίο του αρσενικού συμπεριελάμβαναν το σύνδρομο διαφοροποίησης APL (3), λευκοκυττάρωση (3), παρατεταμένο διάστημα QT (4, 1 με κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου), κολπική μαρμαρυγή /κολπικό πτερυγισμό (1), υπεργλυκαιμία (2) και διάφορες άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με αιμορραγία, λοιμώξεις, πόνο, διάρροια, ναυτία.

Σε γενικές γραμμές, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οφείλονταν στη θεραπεία σημείωσαν σταδιακή μείωση, σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα/δυσίατη APL ενδεχομένως λόγω της βελτίωσης της διαδικασίας της υποκείμενης νόσου. Οι ασθενείς παρουσίασαν ανοχή στη θεραπεία στερεοποίησης και συντήρησης με χαμηλότερη τοξικότητα σε σχέση με τη θεραπεία επαγωγής. Αυτό πιθανόν



οφείλεται στη σύγχυση των ανεπιθύμητων ενεργειών από τη μη ελεγχόμενη διαδικασία της νόσου σε πρώιμο στάδιο κατά τη διάρκεια της θεραπείας, και των αναρίθμητων συνακόλουθων φαρμακευτικών προϊόντων που απαιτούνται για τον έλεγχο των συμπτωμάτων και της νοσηρότητας.

Σε μια πολυκεντρική δοκιμή μη κατωτερότητας φάσης 3, που σύγκρινε το all-*trans*-ρετινοϊκό οξύ (ATRA) συν χημειοθεραπεία με το ATRA συν τριοξείδιο του αρσενικού σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με χαμηλού έως ενδιάμεσου κινδύνου APL (Μελέτη APL0406, βλ. επίσης παράγραφο 5.1), σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένης ηπατοτοξικότητας, θρομβοπενίας, ουδετεροπενίας και παράτασης του διαστήματος QTc παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τριοξείδιο του αρσενικού.

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί στη μελέτη APL0406 σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς και σε κλινικές δοκιμές και/ή από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα/δυσίατη APL. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται στον πίνακα 2 παρακάτω ως προτιμώμενος όρος κατά MedDRA ανά τάξη οργανικού συστήματος και συχνότητες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών TRISENOX σε 52 ασθενείς με επίμονο/υποτροπιάζων APL. Οι συχνότητες ορίζονται ως: (πολύ συχνές  $\geq 1/10$ ), (συχνές  $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), (όχι συχνές  $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 2

	<b>Όλοι οι βαθμοί</b>	<b>Βαθμοί <math>\geq 3</math></b>
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>		
Έρπης ζωστήρας	Συχνές	Μη γνωστές
Σηψαιμία	Μη γνωστές	Μη γνωστές
Πνευμονία	Μη γνωστές	Μη γνωστές
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>		
Εμπύρετη ουδετεροπενία	Συχνές	Συχνές
Λευκοκυττάρωση	Συχνές	Συχνές
Ουδετεροπενία	Συχνές	Συχνές
Πανκυτταροπενία	Συχνές	Συχνές
Θρομβοπενία	Συχνές	Συχνές
Αναιμία	Συχνές	Μη γνωστές
Λευκοπενία	Μη γνωστές	Μη γνωστές
Λεμφοπενία	Μη γνωστές	Μη γνωστές
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>		
Υπεργλυκαιμία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Υποκαλιαιμία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Υπομαγνησιαιμία	Πολύ συχνές	Συχνές
Υπερνατρίαμια	Συχνές	Συχνές
Κετοξέωση	Συχνές	Συχνές
Υπερμαγνησιαιμία	Συχνές	Μη γνωστές
Αφυδάτωση	Μη γνωστές	Μη γνωστές
Κατακράτηση υγρών	Μη γνωστές	Μη γνωστές
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>		
Συγχυτική κατάσταση	Μη γνωστές	Μη γνωστές
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>		
Παραίσθησία	Πολύ συχνές	Συχνές
Ζάλη	Πολύ συχνές	Μη γνωστές
Κεφαλαλγία	Πολύ συχνές	Μη γνωστές
Σπασμός	Συχνές	Μη γνωστές

	<b>Όλοι οι βαθμοί</b>	<b>Βαθμοί ≥3</b>
Εγκεφαλοπάθεια, Εγκεφαλοπάθεια του Wernicke	Μη γνωστές	Μη γνωστές
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>		
Οραση θαμπή	Συχνές	Μη γνωστές
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>		
Ταχυκαρδία	Πολύ συχνές	Συχνές
Περικαρδιακή συλλογή	Συχνές	Συχνές
Κοιλιακές έκτακτες συστολές	Συχνές	Μη γνωστές
Καρδιακή ανεπάρκεια	Μη γνωστές	Μη γνωστές
Κοιλιακή ταχυκαρδία	Μη γνωστές	Μη γνωστές
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>		
Αγγειίτιδα	Συχνές	Συχνές
Υπόταση	Συχνές	Μη γνωστές
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>		
Σύνδρομο διαφοροποίησης	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Δύσπνοια	Πολύ συχνές	Συχνές
Υποξία	Συχνές	Συχνές
Υπεζωκοτική συλλογή	Συχνές	Συχνές
Πλευριτικός πόνος	Συχνές	Συχνές
Κυψελιδική αιμορραγία πνεύμονα	Συχνές	Συχνές
Πνευμονίτιδα	Μη γνωστές	Μη γνωστές
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>		
Διάρροια	Πολύ συχνές	Συχνές
Έμετος	Πολύ συχνές	Μη γνωστές
Ναυτία	Πολύ συχνές	Μη γνωστές
Κοιλιακό άλγος	Συχνές	Συχνές
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>		
Κνησμός	Πολύ συχνές	Μη γνωστές
Εξάνθημα	Πολύ συχνές	Μη γνωστές
Ερύθημα	Συχνές	Συχνές
Οίδημα προσώπου	Συχνές	Μη γνωστές
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>		
Μυαλγία	Πολύ συχνές	Συχνές
Αρθραλγία	Συχνές	Συχνές
Οστικός πόνος	Συχνές	Συχνές
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>		
Νεφρική ανεπάρκεια	Συχνές	Μη γνωστές
<b>Γενικές διαταραχές και παθήσεις της οδού χορήγησης</b>		
Πυρεξία	Πολύ συχνές	Συχνές
Άλγος	Πολύ συχνές	Συχνές
Κόπωση	Πολύ συχνές	Μη γνωστές
Οίδημα	Πολύ συχνές	Μη γνωστές
Θωρακικό άλγος	Συχνές	Συχνές
Ρίγη	Συχνές	Μη γνωστές
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>		
Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη	Πολύ συχνές	Συχνές
Ασπартική αμινοτρανσφεράση αυξημένη	Πολύ συχνές	Συχνές
Ηλεκτροκαρδιογράφημα, διάστημα QT παρατεταμένο	Πολύ συχνές	Συχνές

	<b>Όλοι οι βαθμοί</b>	<b>Βαθμοί ≥3</b>
Υπερχοληρυθριναιμία	Συχνές	Συχνές
Κρεατινίνη αίματος αυξημένη	Συχνές	Μη γνωστές
Σωματικό βάρος αυξημένο	Συχνές	Μη γνωστές
Γάμμα-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη*	Μη γνωστές*	Μη γνωστές*

\*Στη μελέτη CALGB C9710, αναφέρθηκαν 2 περιστατικά αύξησης της γ-GT βαθμού ≥3 σε σύνολο 200 ασθενών που λάμβαναν κύκλους στερεοποίησης TRISENOX (κύκλος 1 και κύκλος 2) έναντι κανενός στο σκέλος ελέγχου.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### Σύνδρομο διαφοροποίησης

Κατά τη χορήγηση του TRISENOX, 14 από τους 52 ασθενείς στις μελέτες APL στο πλαίσιο της υποτροπιάζουσας νόσου παρουσίασαν ένα ή περισσότερα συμπτώματα συνδρόμου διαφοροποίησης APL με τα εξής χαρακτηριστικά: πυρετός, δύσπνοια, αύξηση βάρους, πνευμονικές διηθήσεις και υπεζωκοτικές ή περικαρδιακές εκχύσεις, με ή δίχως λευκοκυττάρωση (βλ. παράγραφο 4.4.). Είκοσι επτά ασθενείς έπασχαν από λευκοκυττάρωση ( $WBC \geq 10 \times 10^3/\mu l$ ) κατά την επαγωγή, 4 από τους οποίους σημείωσαν τιμές πάνω από 100.000/ $\mu l$ . Ο αριθμός αναφοράς λευκοκυττάρων (WBC) δεν σχετίζεται με την ανάπτυξη λευκοκυττάρωσης κατά τη μελέτη, ενώ δεν ήταν τόσο υψηλός κατά τη θεραπεία στερεοποίησης όσο κατά την επαγωγή. Στις μελέτες αυτές, η λευκοκυττάρωση δεν αντιμετωπίστηκε με χημειοθεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση του αριθμού των λευκοκυττάρων συχνά υπερβαίνουν τις τιμές τοξικότητας που σχετίζονται με την λευκοκυττάρωση, καθώς καμία μέθοδος προσέγγισης δεν έχει αποδειχθεί αποτελεσματική. Ένας ασθενής που υποβαλλόταν σε θεραπεία με το πρόγραμμα παρηγορητικής χρήσης πέθανε από εγκεφαλικό έμφραγμα που προκλήθηκε από λευκοκυττάρωση, ακολουθώντας τη θεραπεία με χημειοθεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα για τη μείωση του αριθμού WBC. Η συνιστώμενη προσέγγιση είναι η παρατήρηση πραγματοποιώντας μόνο επιλεκτική παρέμβαση.

Το ποσοστό θνησιμότητας σε ομάδα μελετών στο πλαίσιο της υποτροπιάζουσας νόσου όσον αφορά την αιμορραγία που σχετίζεται με διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (DIC) ήταν πολύ υψηλό (>10%), και συμφωνούσε με το ποσοστό πρώιμης θνησιμότητας που αναφερόταν στη βιβλιογραφία.

Σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με χαμηλού έως ενδιάμεσου κινδύνου APL, σύνδρομο διαφοροποίησης παρατηρήθηκε στο 19% συμπεριλαμβανομένων 5 σοβαρών περιστατικών.

Από τη μετεγκριτική εμπειρία του προϊόντος, ένα σύνδρομο διαφοροποίησης, όπως το σύνδρομο ρετινοϊκού οξέος, έχει επίσης αναφερθεί για τη θεραπεία άλλων κακοηθειών εκτός του APL με το TRISENOX.

##### Παράταση του διαστήματος QT

Το τριοξειδίο του αρσενικού μπορεί να προκαλέσει παράταση του διαστήματος QT (βλ. παράγραφο 4.4). Η παράταση QT μπορεί να οδηγήσει σε κοιλιακή αρρυθμία τύπου πολύμορφης ΚΤ, η οποία μπορεί να αποβεί μοιραία. Ο κίνδυνος της πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας σχετίζεται με το βαθμό παράτασης QT, τη συνακόλουθη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που παρατείνουν το διάστημα QT, το ιστορικό πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας, προϋπάρχουσα παράταση διαστήματος QT, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, χορήγηση διουρητικών για την αποβολή του καλίου, ή άλλες συνθήκες που προκαλούν υποκαλιαιμία ή υπομαγνησισαιμία. Μία ασθενής (η οποία υποβαλλόταν σε συνακόλουθη θεραπεία με πολλαπλά φαρμακευτικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένης της αμφοτερικίνης Β) παρουσίασε ασυμπτωματική πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία κατά τη διάρκεια θεραπείας επαγωγής με τριοξειδίο του αρσενικού λόγω υποτροπής του συνδρόμου APL. Συνέχισε τη θεραπεία στερεοποίησης χωρίς περαιτέρω ενδείξεις παράτασης QT.

Σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με χαμηλού έως ενδιάμεσου κινδύνου APL, παράταση του QTc παρατηρήθηκε στο 15,6%. Σε έναν ασθενή η θεραπεία επαγωγής τερματίστηκε λόγω σοβαρής παράτασης του διαστήματος QTc και ανωμαλιών των ηλεκτρολυτών κατά την ημέρα 3.

### Περιφερική νευροπάθεια

Η περιφερική νευροπάθεια, η οποία χαρακτηρίζεται από παραισθησία/δυσαισθησία, είναι συνήθης και αρκετά γνωστή επίδραση του περιβαλλοντικού αρσενικού. Μόνο 2 ασθενείς με υποτροπιάζουσα/δυσίατη APL διέκοψαν τη θεραπεία σε αρχικό στάδιο λόγω αυτής της ανεπιθύμητης ενέργειας και ένας συνέχισε τη λήψη πρόσθετης ποσότητας TRISENOX σύμφωνα με διαδοχικό πρωτόκολλο. Το σαράντα τέσσερα τοις εκατό των ασθενών με υποτροπιάζουσα/δυσίατη APL παρουσίασε συμπτώματα που μπορεί να σχετίζονται με τη νευροπάθεια. Τα περισσότερα ήταν ελαφριάς έως ήπιας μορφής και ήταν αναστρέψιμα με την παύση της θεραπείας με TRISENOX.

### Ηπατοτοξικότητα (βαθμού 3-4)

Σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με χαμηλού έως ενδιάμεσου κινδύνου APL 63,2% ανέπτυξαν βαθμού 3 ή 4 ηπατοτοξικές επιδράσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας επαγωγής ή στερεοποίησης με TRISENOX σε συνδυασμό με ATRA. Ωστόσο, οι τοξικές επιδράσεις επιλύθηκαν με την προσωρινή διακοπή είτε του TRISENOX, είτε του ATRA ή και των δύο (βλ. παράγραφο 4.4).

### Αιματολογική και γαστρεντερική τοξικότητα

Σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με χαμηλού έως ενδιάμεσου κινδύνου APL, εμφανίστηκε γαστρεντερική τοξικότητα, βαθμού 3-4 ουδετεροπενία και βαθμού 3 ή 4 θρομβοπενία, ωστόσο αυτές ήταν κατά 2,2 φορές λιγότερο συχνές σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TRISENOX σε συνδυασμό με ATRA σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ATRA + χημειοθεραπεία.

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Σε περίπτωση που παρουσιαστούν συμπτώματα ενδεικτικά σοβαρής οξείας αρσενικής τοξικότητας (π.χ. σπασμοί, μυϊκή αδυναμία και σύγχυση), πρέπει να διακοπεί αμέσως η χορήγηση του TRISENOX και να εξεταστεί το ενδεχόμενο χηλικής θεραπείας με χορήγηση πενικιλλαμίνης σε ημερήσια δόση  $\leq 1$  g ημερησίως. Η διάρκεια της θεραπείας με πενικιλλαμίνη πρέπει να αξιολογείται λαμβάνοντας υπόψη τις εργαστηριακές τιμές του αρσενικού στα ούρα. Για τους ασθενείς στους οποίους δεν είναι δυνατή η χορήγηση φαρμακευτικού προϊόντος από το στόμα, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης διμερκαπρόλης σε δόση 3 mg/kg ενδομυϊκά κάθε 4 ώρες, έως ότου υποχωρήσει οποιαδήποτε τοξικότητα απειλεί άμεσα τη ζωή του ασθενούς. Στη συνέχεια, μπορεί να ακολουθήσει θεραπεία με πενικιλλαμίνη σε ημερήσια δόση  $\leq 1$  g ημερησίως. Αν παρουσιαστεί διαταραχή στην πήξη του αίματος, συνιστάται η χορήγηση από το στόμα του χηλικού παράγοντα Dimercaptosuccinic Acid Succimer (DCI) 10 mg/kg ή 350 mg/m<sup>2</sup> κάθε 8 ώρες για 5 ημέρες και στη συνέχεια κάθε 12 ώρες για 2 εβδομάδες. Για τους ασθενείς με σοβαρή, οξεία υπερδοσολογία αρσενικού, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο αιμοκάθαρσης.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλοι νεοπλασματικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01XX27

### Μηχανισμός δράσης

Ο μηχανισμός δράσης του TRISENOX δεν είναι απόλυτα κατανοητός. Το τριοξείδιο του αρσενικού προκαλεί *in vitro* μορφολογικές μεταβολές και πολυμερισμό του δεοξυριβονουκλεϊνικού οξέος (DNA), χαρακτηριστικά απόπτωσης των ανθρώπινων κυττάρων προμυελοκυτταρικής λευχαιμίας

NB4. Το τριοξειδίο του αρσενικού προκαλεί επίσης καταστροφή ή διάσπαση της άλφα πρωτεΐνης PML/RAR σύντηξης.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

##### Νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με μη υψηλού κινδύνου APL

Το TRISENOX έχει διερευνηθεί σε 77 νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με χαμηλού έως ενδιάμεσου κινδύνου APL, σε μια ελεγχόμενη, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη μη κατωτερότητας Φάσης 3 που σύγκρινε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του TRISENOX σε συνδυασμό με *all-trans*-ρετινοϊκό οξύ (ATRA) με εκείνες του ATRA+χημειοθεραπεία (π.χ. ιδارουβικίνη και μιτοξαντρόνη) (Μελέτη APL0406). Συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα APL που επιβεβαιώθηκε από την παρουσία t(15, 17) ή PML-RARα μέσω RT-PCR ή μικρο-στικτής (micro speckled) πυρηνικής κατανομής PML στα λευχαιμικά κύτταρα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με μεταθέσεις παραλλαγής όπως t(11, 17) (PLZF/RARα). Ασθενείς με σημαντικές αρρυθμίες, ανωμαλίες του ΗΚΓ (συγγενές σύνδρομο μακρού QT, ιστορικό ή παρουσία κοιλιακής ή κολπικής ταχυαρρυθμίας, κλινικά σημαντική βραδυκαρδία σε ανάπαυση (<50 παλμοί ανά λεπτό), QTc >450 msec στο ΗΚΓ προσυμπτωματικού ελέγχου, αποκλεισμό δεξιού σκέλους συν αριστερό πρόσθιο ημιαποκλεισμό, διδεδσμικό αποκλεισμό) ή νευροπάθεια αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Οι ασθενείς στην ομάδα θεραπείας ATRA+ TRISENOX έλαβαν από στόματος ATRA στα 45 mg/m<sup>2</sup> ημερησίως και IV TRISENOX στα 0,15 mg/kg ημερησίως μέχρι την CR. Κατά τη διάρκεια της στερεοποίησης, το ATRA χορηγήθηκε στην ίδια δόση για περιόδους 2 εβδομάδων υπό αγωγή και 2 εβδομάδων εκτός αγωγής για ένα σύνολο 7 κύκλων, και το TRISENOX χορηγήθηκε στην ίδια δόση 5 ημέρες την εβδομάδα, 4 εβδομάδες υπό αγωγή και 4 εβδομάδες εκτός αγωγής, για ένα σύνολο 4 κύκλων. Οι ασθενείς στην ομάδα θεραπείας ATRA+χημειοθεραπεία έλαβαν IV ιδارουβικίνη στα 12 mg/m<sup>2</sup> κατά τις ημέρες 2, 4, 6 και 8 και από στόματος ATRA στα 45 mg/m<sup>2</sup> ημερησίως μέχρι την CR. Κατά τη διάρκεια της στερεοποίησης, οι ασθενείς έλαβαν ιδارουβικίνη στα 5 mg/m<sup>2</sup> κατά τις ημέρες 1 έως 4 και ATRA στα 45 mg/m<sup>2</sup> ημερησίως για 15 ημέρες, στη συνέχεια IV μιτοξαντρόνη στα 10 mg/m<sup>2</sup> κατά τις ημέρες 1 έως 5 και ATRA ξανά στα 45 mg/m<sup>2</sup> ημερησίως για 15 ημέρες, και τέλος μία εφάπαξ δόση ιδارουβικίνης στα 12 mg/m<sup>2</sup> και ATRA στα 45 mg/m<sup>2</sup> ημερησίως για 15 ημέρες. Κάθε κύκλος στερεοποίησης άρχιζε στην αιματολογική ανάκαμψη από τον προηγούμενο κύκλο οριζόμενη ως απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων >1,5×10<sup>9</sup>/l και αιμοπετάλια >100×10<sup>9</sup>/l. Οι ασθενείς στην ομάδα θεραπείας ATRA+χημειοθεραπεία επίσης έλαβαν θεραπεία συντήρησης για έως 2 χρόνια, αποτελούμενη από 6-μερκαπτοπουρίνη στα 50 mg/m<sup>2</sup> ημερησίως, ενδομυϊκή μεθοτρεξάτη στα 15 mg/m<sup>2</sup> εβδομαδιαίως, και ATRA στα 45 mg/m<sup>2</sup> ημερησίως για 15 ημέρες κάθε 3 μήνες.

Τα βασικά αποτελέσματα αποτελεσματικότητα συνοψίζονται στον πίνακα 3 παρακάτω:

Πίνακας 3

Τελικό σημείο	ATRA + TRISENOX (n = 77) [%]	ATRA + χημειοθεραπεία (n = 79) [%]	Διάστημα εμπιστοσύνης (CI)	Τιμή P
2-ετής επιβίωση ελεύθερη συμβαμάτων (EFS)	97	86	95% CI για τη διαφορά, 2-22 ποσοστιαίες μονάδες	p<0,001 για μη κατωτερότητα  p = 0,02 για ανωτερότητα του ATRA+TRISENOX
Αιματολογική πλήρης ύφεση (HCR)	100	95		p = 0,12
2-ετής συνολική επιβίωση (OS)	99	91		p = 0,02
2-ετής επιβίωση ελεύθερη νόσου (DFS)	97	90		p = 0,11
2-ετής σωρευτική επίπτωση υποτροπής (CIR)	1	6		p = 0,24

APL = οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία, ATRA = all-trans-ρετινοϊκό οξύ

#### Υποτροπιάζουσα/δυσίατη APL

Η δράση του TRISENOX εξετάστηκε σε 52 ασθενείς με APL, που υποβάλλονταν σε θεραπεία με ανθρακυκλίνη και ρετινοειδή, σε δύο ανοικτής επισήμανσης, ενός σκέλους, μη συγκριτικές μελέτες. Πρόκειται για μια κλινική ερευνητική μελέτη ενιαίου κέντρου (n=12) και μια πολυκεντρική μελέτη εννέα ιδρυμάτων (n=40). Οι ασθενείς στην πρώτη μελέτη έλαβαν μέση δόση 0,16 mg/kg/ημερησίως TRISENOX (μεταξύ 0,06 έως 0,20 mg/kg/ημερησίως) και οι ασθενείς που συμμετείχαν στην πολυκεντρική μελέτη έλαβαν καθορισμένη δόση 0,15 mg/kg/ημερησίως. Το TRISENOX χορηγούνταν ενδοφλεβίως για 1 έως 2 ώρες έως ότου εδραιωθεί η απουσία των λευχαιμικών κυττάρων από τον μυελό των οστών, μέσα σε διάστημα 60 ημερών. Οι ασθενείς που παρουσίασαν πλήρη ύφεση ακολούθησαν θεραπεία στερεοποίησης με TRISENOX λαμβάνοντας 25 πρόσθετες δόσεις για διάστημα 5 εβδομάδων. Η έναρξη της θεραπείας στερεοποίησης πραγματοποιήθηκε 6 εβδομάδες (μεταξύ 3-8) μετά την επαγωγή στη μελέτη ενιαίου κέντρου και 4 εβδομάδες (μεταξύ 3-6) στην πολυκεντρική μελέτη. Η πλήρης υποχώρηση των συμπτωμάτων (CR) ορίστηκε από την απουσία ορατών λευχαιμικών κυττάρων στον μυελό των οστών και περιφερική αποκατάσταση των αιμοπεταλίων και των λευκοκυττάρων.

Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη ενιαίου κέντρου παρουσίασαν υποτροπή μετά από 1-6 προγράμματα πριν τη θεραπεία και εκδηλώθηκε υποστροφή της νόσου σε 2 ασθενείς μετά από μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων. Οι ασθενείς που συμμετείχαν στην πολυκεντρική μελέτη παρουσίασαν υποτροπή μετά από 1-4 προγράμματα πριν τη θεραπεία και εκδηλώθηκε υποστροφή της νόσου σε 5 ασθενείς μετά από μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων. Η μέση ηλικία στη μελέτη ενιαίου κέντρου ήταν 33 ετών (μεταξύ 9 έως 75). Στην πολυκεντρική μελέτη, η μέση ηλικία ήταν 40 ετών (μεταξύ 5 έως 73).

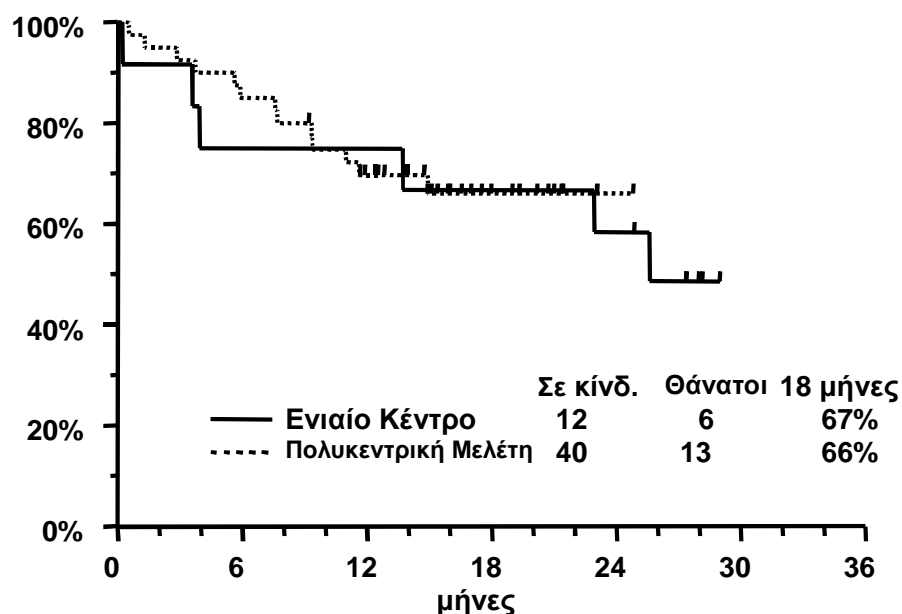
Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα 4.

Πίνακας 4

	Δοκιμή ενιαίου κέντρου N=12	Πολυκεντρική δοκιμή N=40
Δόση TRISENOX, mg/kg/ημερησίως (μέση, κλίμακα)	0,16 (0,06 – 0,20)	0,15
Πλήρης ύφεση	11 (92%)	34 (85%)
Χρόνος έως την υποχώρηση στον μυελό των οστών (μέσος)	32 ημέρες	35 ημέρες
Χρόνος έως την CR (μέσος)	54 ημέρες	59 ημέρες
Επιβίωση 18 μηνών	67%	66%

Η μελέτη ενιαίου κέντρου περιελάμβανε 2 παιδιατρικούς ασθενείς (<18 ετών), στους οποίους επιτεύχθηκε πλήρης υποχώρηση των συμπτωμάτων (CR). Η πολυκεντρική δοκιμή περιελάμβανε 5 παιδιατρικούς ασθενείς (<18 ετών), σε 3 από τους οποίους επιτεύχθηκε πλήρης υποχώρηση των συμπτωμάτων (CR). Στη θεραπεία δεν υποβλήθηκαν παιδιά κάτω των 5 ετών.

Σε θεραπεία παρακολούθησης μετά τη στερεοποίηση, 7 ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη ενιαίου κέντρου και 18 ασθενείς που συμμετείχαν στην πολυκεντρική μελέτη ακολούθησαν περαιτέρω θεραπεία συντήρησης με TRISENOX. Τρεις ασθενείς που έλαβαν μέρος στη μελέτη ενιαίου κέντρου και 15 ασθενείς που συμμετείχαν στην πολυκεντρική μελέτη υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με TRISENOX. Η εκτίμηση Kaplan-Meier για το μέσο διάστημα πλήρους υποχώρησης για τη μελέτη του ενιαίου κέντρου είναι 14 μήνες το οποίο δεν επιτεύχθηκε στην πολυκεντρική μελέτη. Κατά την τελευταία παρακολούθηση, 6 από τους 12 ασθενείς που έλαβαν μέρος στη μελέτη του ενιαίου κέντρου βρίσκονταν στη ζωή με μέσο χρόνο παρακολούθησης 28 μήνες (μεταξύ 25 έως 29). Όσον αφορά την πολυκεντρική μελέτη 27 από τους 40 ασθενείς ήταν στη ζωή με μέσο χρόνο παρακολούθησης 16 μήνες (μεταξύ 9 έως 25). Οι εκτιμήσεις των Kaplan-Meier για διάστημα επιβίωσης 18 μηνών όσον αφορά την κάθε μελέτη απεικονίζονται παρακάτω.



Η κυτταρογενετική επιβεβαίωση της μετατροπής σε φυσιολογικό γονότυπο και ο εντοπισμός αλυσιδωτής αντίδρασης αναστροφής τρανσκριπτάσης - πολυμεράσης (RT-PCR) της μεταγραφής του άλφα-PML/RAR σε φυσιολογικό απεικονίζονται στον ακόλουθο πίνακα 5.

#### Κυτταρογενετική μετά τη θεραπεία με TRISENOX

Πίνακας 5

	<b>Πιλοτική δοκιμή ενιαίου κέντρου N με CR = 11</b>	<b>Πολυκεντρική δοκιμή N με CR = 34</b>
Συμβατική Κυτταρογενετική [t(15, 17)]		
<b>Απόν</b>	8 (73%)	31 (91%)
<b>Παρόν</b>	1 (9%)	0%
<b>Μη αξιολογήσιμο</b>	2 (18%)	3 (9%)
RT-PCR για άλφα-PML/RAR		
<b>Αρνητικό</b>	8 (73%)	27 (79%)
<b>Θετικό</b>	3 (27%)	4 (12%)
<b>Μη αξιολογήσιμο</b>	0	3 (9%)

Αποκρίσεις παρατηρήθηκαν σε όλες τις ηλικιακές ομάδες που εξετάστηκαν, μεταξύ 6 έως 75 ετών. Το ποσοστό απόκρισης ήταν σχεδόν το ίδιο και στα δύο φύλα. Δεν έχει δοκιμαστεί η επίδραση του TRISENOX στην παραλλαγή APL που περιέχει τις χρωμοσωματικές μεταθέσεις t(11, 17) και t(5, 17).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η εμπειρία στα παιδιά είναι περιορισμένη. Από τους 7 ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών (εύρους 5 έως 16 ετών) σε θεραπεία με TRISENOX στη συνιστώμενη δόση των 0,15 mg/kg/ημέρα, 5 ασθενείς πέτυχαν πλήρη ανταπόκριση (βλ. παράγραφο 4.2).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η ανόργανη, λυοφιλοποιημένη μορφή του τριοξειδίου του αρσενικού, όταν διαλύεται, σχηματίζει αμέσως το προϊόν υδρόλυσης αρσενικό οξύ ( $As^{III}$ ). Το  $As^{III}$  είναι ο φαρμακολογικά δραστικός τύπος του τριοξειδίου του αρσενικού.

#### Κατανομή

Ο όγκος κατανομής ( $V_d$ ) του  $As^{III}$  είναι μεγάλος (>400 l) υποδεικνύοντας σημαντική κατανομή στους ιστούς με αμελητέα πρωτεϊνική σύνδεση. Ο  $V_d$  είναι επίσης εξαρτώμενος από το βάρος, αυξανόμενος με την αύξηση του σωματικού βάρους. Το συνολικό αρσενικό συσσωρεύεται κυρίως στο ήπαρ, στους νεφρούς και στην καρδιά και σε μικρότερο βαθμό στον πνεύμονα, στα μαλλιά και στους όνυχες.

#### Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός του τριοξειδίου του αρσενικού περιλαμβάνει την οξειδωση του αρσενικό οξέος  $As^{III}$ , ο δραστικός τύπος του τριοξειδίου του αρσενικού, σε αρσενικό οξύ ( $As^V$ ), καθώς επίσης την οξειδωτική μεθυλίωση σε μονομεθυλαρσενικό οξύ ( $MMA^V$ ) και σε διμεθυλαρσενικό οξύ ( $DMA^V$ ) από μεθυλτρανσφεράσες, κυρίως στο ήπαρ. Οι πεντασθενείς μεταβολίτες,  $MMA^V$  και  $DMA^V$  εμφανίζονται αργά στο πλάσμα (περίπου 10-24 ώρες μετά την πρώτη χορήγηση τριοξειδίου του αρσενικού), αλλά εξαιτίας του μεγαλύτερου χρόνου ημίσειας ζωής, συσσωρεύονται περισσότερο έπειτα από πολλαπλές δόσεις σε σύγκριση με το  $As^{III}$ . Η έκταση της συσσώρευσης αυτών των μεταβολιτών εξαρτάται από το δοσολογικό σχήμα. Κατά προσέγγιση η συσσώρευση κυμάνθηκε από 1,4 σε 8 φορές πολλαπλάσια έπειτα από πολλαπλή χορήγηση συγκρινόμενη με αυτή έπειτα από εφάπαξ δόση. Το  $As^V$  εμφανίζεται στο πλάσμα μόνο σε σχετικά χαμηλά επίπεδα.

*In vitro* ενζυματικές μελέτες με ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα απεκάλυψαν ότι το τριοξείδιο του αρσενικού δεν έχει ανασταλτική δραστηριότητα στα υποστρώματα των βασικών ενζύμων του κυτοχρώματος P450 όπως τα 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11. Ουσίες που είναι υποστρώματα για αυτά τα ένζυμα του P450 δεν αναμένονται να αλληλεπιδρούν με το TRISENOX.



### Αποβολή

Περίπου το 15% της χορηγούμενης δόσης TRISENOX απεκκρίνεται στα ούρα ως αμετάβλητο As<sup>III</sup>. Οι μεθυλιωμένοι μεταβολίτες του As<sup>III</sup> (MMA<sup>V</sup>, DMA<sup>V</sup>) απεκκρίνονται κατά κύριο λόγο στα ούρα. Η συγκέντρωση του As<sup>III</sup> στο πλάσμα ελαττώνεται από τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα με ένα διφασικό τρόπο με ένα μέσο τελικό χρόνο απομάκρυνσης ημίσειας ζωής των 10 έως 14 ωρών. Η ολική κάθαρση του As<sup>III</sup> μετά από εφάπαξ δόση εύρους 7 – 32 mg (χορηγούμενης ως 0.15 mg/kg) είναι 49 l/h και η νεφρική κάθαρση είναι 9 l/h. Η κάθαρση δεν εξαρτάται από το βάρος του ασθενούς ή τη χορηγούμενη δόση ως προς το δοσολογικό εύρος που μελετήθηκε. Οι υπολογιζόμενοι μέσοι τελικοί χρόνοι απομάκρυνσης ημίσειας ζωής των μεταβολιτών MMA<sup>V</sup> και DMA<sup>V</sup> είναι 32 ώρες και 72 ώρες αντίστοιχα.

### Νεφρική ανεπάρκεια

Η κάθαρση του πλάσματος του As<sup>III</sup> δε μεταβλήθηκε σε ασθενείς με ελαφρά νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 50 – 80 ml/min) ή μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 30-49 ml/min). Η κάθαρση του πλάσματος του As<sup>III</sup> σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 ml/min) ήταν 40% χαμηλότερη σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4.)

Η συστηματική έκθεση στους MMA<sup>V</sup> και DMA<sup>V</sup> έτεινε να είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Η κλινική συνέπεια αυτού είναι άγνωστη αλλά δεν παρατηρήθηκε αυξημένη τοξικότητα.

### Ηπατική ανεπάρκεια

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα από ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα που έχουν ελαφρά έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια δείχνουν ότι το As<sup>III</sup> ή As<sup>V</sup> δε συσσωρεύεται μετά από εγχύσεις δύο φορές την εβδομάδα. Δεν παρατηρήθηκε καμία καθαρή τάση αύξησης της συστηματικής έκθεσης στα As<sup>III</sup>, As<sup>V</sup>, MMA<sup>V</sup> ή DMA<sup>V</sup> με τη μείωση του επιπέδου της ηπατικής λειτουργίας όπως εκτιμήθηκε από την AUC κανονικοποιημένης δόσης (ανά mg δόσης).

### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Στη συνολική εφάπαξ δόση εύρους 7 έως 32 mg (χορηγούμενης ως 0,15 mg/kg), η συστηματική έκθεση (AUC) εμφανίζεται να είναι γραμμική. Η πτώση από τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα του As<sup>III</sup> συμβαίνει με ένα διφασικό τρόπο και χαρακτηρίζεται από μία αρχική γρήγορη φάση κατανομής ακολουθούμενη από μία πιο αργή τελική φάση απομάκρυνσης. Μετά τη χορήγηση 0,15 mg/kg σε σχήμα καθημερινό (n = 6) ή δύο φορές την εβδομάδα (n = 3), παρατηρήθηκε περίπου διπλάσια συσσώρευση As<sup>III</sup> συγκριτικά με την εφάπαξ έγχυση. Αυτή η συσσώρευση ήταν ελαφρώς περισσότερη από την αναμενόμενη βάσει των αποτελεσμάτων της εφάπαξ δόσης.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Περιορισμένης έκτασης μελέτες σχετικά με την τοξικότητα του τριοξειδίου του αρσενικού στην αναπαραγωγή των ζώων κατέδειξαν τον εμβρυοτοξικό και τερατογόνο χαρακτήρα του (ατέλειες του νευρικού σωλήνα, ανοφθαλμία και μικροφθαλμία) όταν χορηγείται σε δόσεις 1-10 φορές μεγαλύτερες από τη συνιστώμενη κλινική δόση (mg/m<sup>2</sup>). Μελέτες σχετικές με τη γονιμότητα δεν έχουν διεξαχθεί για το TRISENOX. Οι ενώσεις του αρσενικού προκαλούν χρωμοσωμιακές παρεκκλίσεις και μορφολογικούς μετασχηματισμούς των κυττάρων των θηλαστικών *in vitro* και *in vivo*. Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες σχετικά με την καρκινογόνο ιδιότητα του τριοξειδίου του αρσενικού. Ωστόσο, το τριοξείδιο του αρσενικού και άλλες ανόργανες ενώσεις του αρσενικού θεωρούνται καρκινογόνοι παράγοντες.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Νατρίου υδροξείδιο  
Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)  
Ύδωρ για ενέσιμα

## 6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με την ασυμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

## 6.3 Διάρκεια ζωής

TRISENOX 1 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
4 χρόνια.

TRISENOX 2 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
4 χρόνια.

Μετά την αραίωση σε ενδοφλέβια διαλύματα, η φυσικοχημική κατάσταση του TRISENOX παραμένει σταθερή για 24 ώρες στους 15-30°C και για 72 ώρες σε θερμοκρασία ψυγείου (2-8°C). Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα. Αν δε χρησιμοποιηθεί άμεσα, ο χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 24 ώρες στους 2-8°C, εκτός και αν η αραίωση πραγματοποιήθηκε σε ελεγχόμενες και εγκεκριμένες άσηπτες συνθήκες.

## 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραίωση των φαρμακευτικών προϊόντων, βλ. παράγραφο 6.3.

## 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

TRISENOX 1 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
Φύσιγγα από βιοπυριτικό γυαλί τύπου I που περιέχει 10 ml πυκνού διαλύματος.

Κάθε συσκευασία περιέχει 10 φύσιγγες.

TRISENOX 2 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
6 ml πυκνού διαλύματος σε διαυγές φιαλίδιο από βιοπυριτικό γυαλί τύπου I, καλυμμένο με προστατευτικό πλαστικό περίβλημα, με πώμα εισχώρησης από ελαστικό χλωροβουτυλίου (βύσμα επικαλυμμένο με FluroTec) και πρεσαριστό πώμα αλουμινίου με πλαστικό κουμπί flip-top.

Κάθε συσκευασία περιέχει 10 φιαλίδια.

## 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

### Παρασκευή του TRISENOX

Πρέπει να εφαρμόζεται αυστηρά άσηπτη τεχνική κατά το χειρισμό του TRISENOX καθώς δεν περιέχεται συντηρητικό.

Το TRISENOX πρέπει να διαλύεται με 100 έως 250 ml ενέσιμου διαλύματος γλυκόζης 50 mg/ml (5%), ή ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), αμέσως μετά την αφαίρεση από τη φύσιγγα ή φιαλίδιο.

Το TRISENOX δεν πρέπει να αναμειγνύεται ή να χορηγείται διαμέσου του ίδιου ενδοφλέβιου σωλήνα ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο. Όλα τα παρεντερικά διαλύματα πρέπει να εξετάζονται οπτικά για τυχόν σωματιδιακό υλικό ή αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Να μη χρησιμοποιείτε το παρασκεύασμα αν περιέχει ξένο σωματιδιακό υλικό.

### Διαδικασία για ασφαλή απόρριψη

Το TRISENOX προορίζεται για μία μόνο χρήση και οποιεσδήποτε ποσότητες της φύσιγγας ή του φιαλιδίου που δεν χρησιμοποιούνται πρέπει να απορρίπτονται όπως απαιτείται. Μην αποθηκεύετε ποσότητες που δεν χρησιμοποιούνται για μεταγενέστερη χορήγηση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν, αντικείμενα που έρχονται σε επαφή με το προϊόν, ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Ολλανδία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

TRISENOX 1 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
EU/1/02/204/001

TRISENOX 2 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
EU/1/02/204/002

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 05 Μαρτίου 2002  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 05 Μαρτίου 2007

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Almac Pharma Services Limited  
Almac House  
20 Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
BT63 5QD  
Ηνωμένο Βασίλειο

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

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

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

TRISENOX 1 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
τριοξειδίου του αρσενικού

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΙΕΣ)**

Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 1 mg τριοξειδίου του αρσενικού.  
Κάθε φύσιγγα των 10 ml περιέχει 10 mg τριοξειδίου του αρσενικού.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: νατρίου υδροξειδίου, υδροχλωρικό οξύ, ύδωρ για ενέσιμα

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

10 φύσιγγες

10 mg/10 ml

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση

Μίας μόνο χρήσης

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Κυτταροτοξικό: χειριστείτε με προσοχή

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

Για τη διάρκεια ζωής του αραιωμένου προϊόντος, διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Ολλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/02/204/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot:

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΦΥΣΙΓΓΑ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

TRISENOX 1 mg/ml στείρο πυκνό διάλυμα  
τριοξειδίου του αρσενικού  
IV χρήση μετά από αραίωση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Μίας μόνο χρήσης

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot:

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

10 mg/10 ml

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΤΟ ΦΙΑΛΙΔΙΟ ΤΩΝ 2 mg/ML**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

TRISENOX 2 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
τριοξειδίου του αρσενικού

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΙΕΣ)**

Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 2 mg τριοξειδίου του αρσενικού.  
Κάθε φιαλίδιο των 6 ml περιέχει 12 mg τριοξειδίου του αρσενικού.

**ΝΕΑ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ**

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: νατρίου υδροξειδίου, υδροχλωρικό οξύ, ύδωρ για ενέσιμα

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

10 φιαλίδια  
12 mg/6 ml



**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση  
Μίας μόνο χρήσης  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Κυτταροτοξικό: χειριστείτε με προσοχή

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

Για τη διάρκεια ζωής του αραιωμένου προϊόντος, διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ****10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Ολλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/02/204/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot:

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΦΙΑΛΙΔΟ ΤΩΝ 2 mg/ML**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

TRISENOX 2 mg/ml στείρο πυκνό διάλυμα  
τριοξειδίο του αρσενικού  
IV χρήση μετά από αραίωση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Μίας μόνο χρήσης

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot:

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

12 mg/6 ml

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΝΕΑ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ**

Κυτταροτοξικό

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### TRISENOX 1 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση τριοξειδίου του αρσενικού

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το TRISENOX και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το TRISENOX
3. Πώς χορηγείται το TRISENOX
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το TRISENOX
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το TRISENOX και ποια είναι η χρήση του

Το TRISENOX χρησιμοποιείται σε ενήλικους ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα χαμηλού έως ενδιάμεσου κινδύνου οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία (APL), και σε ενήλικους ασθενείς, όταν άλλες θεραπείες αποδείχθηκαν αναποτελεσματικές στην αντιμετώπιση της ασθένειάς τους. Η APL είναι μοναδικός τύπος μυελοειδούς λευχαιμίας, μία ασθένεια που παρουσιάζει εμφάνιση μη φυσιολογικού αριθμού λευκοκυττάρων και μη φυσιολογικής αιμορραγίας καθώς και μώλωπες.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το TRISENOX

Το TRISENOX πρέπει να δίνεται υπό την παρακολούθηση γιατρού που έχει εξοικειωθεί με την αντιμετώπιση περιστατικών οξείας λευχαιμίας.

#### Δεν πρέπει να λάβετε το TRISENOX

Σε περίπτωση αλλεργίας στο τριοξείδιο του αρσενικού ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

#### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Πρέπει να απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το TRISENOX, εάν

- έχετε διαταραγμένη νεφρική λειτουργία.
- έχετε οποιαδήποτε ηπατικά προβλήματα.

Ο γιατρός σας θα λάβει τις εξής προφυλάξεις:

- Θα γίνουν εξετάσεις ώστε να ελεγχθεί η ποσότητα καλίου, μαγνησίου, ασβεστίου και κρεατινίνης στο αίμα σας πριν την πρώτη δόση του TRISENOX.
- Επίσης, πρέπει να έχετε υποβληθεί σε ηλεκτρική καταγραφή της καρδιάς (ηλεκτροκαρδιογράφημα, ΗΚΓ) πριν από την πρώτη σας δόση.
- Οι εξετάσεις αίματος (κάλιο, ασβέστιο, μαγνήσιο και ηπατική λειτουργία) πρέπει να επαναλαμβάνονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TRISENOX.
- Επιπλέον, θα υποβάλλεστε σε ΗΚΓ δύο φορές την εβδομάδα.
- Αν διατρέχετε κίνδυνο για συγκεκριμένο τύπο ανώμαλου καρδιακού ρυθμού (π.χ. κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου ή παράτασης του διαστήματος QTc), θα βρίσκεστε υπό συνεχή καρδιακή παρακολούθηση.



- Ο γιατρός σας μπορεί να παρακολουθεί την υγεία σας κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία, καθώς το τριοξειδίο του αρσενικού, η δραστική ουσία στο TRISENOX, μπορεί να προκαλέσει άλλους καρκίνους. Πρέπει να αναφέρετε οποιαδήποτε νέα και ασυνήθιστα συμπτώματα και καταστάσεις όποτε επισκέπτεστε τον γιατρό σας.
- Παρακολούθηση των γνωστικών και κινητικών λειτουργιών σας εάν διατρέχετε κίνδυνο ανεπάρκειας βιταμίνης B1.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το TRISENOX δε συνιστάται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

### **Άλλα φάρμακα και TRISENOX**

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Ειδικότερα, ενημερώστε τον γιατρό σας

- εάν παίρνετε οιοδήποτε από τους διάφορους τύπους φαρμάκων που μπορούν να προκαλέσουν μία αλλαγή στο ρυθμό του καρδιακού σας παλμού. Σε αυτούς συμπεριλαμβάνονται:
  - ορισμένοι τύποι αντιαρρυθμικών (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη διόρθωση του ανώμαλου καρδιακού παλμού, π.χ. quinidine, amiodarone, sotalol, dofetilide)
  - φάρμακα για τη θεραπεία ψύχωσης (απώλεια επαφής με την πραγματικότητα, π.χ. thioridazine)
  - φάρμακα κατά της κατάθλιψης (π.χ. amitriptyline)
  - ορισμένοι τύποι φαρμάκων για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων (π.χ. erythromycin και sparfloxacin)
  - ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία αλλεργιών όπως η αλλεργική ρινίτιδα, που ονομάζονται αντισταμινικά (π.χ. terfenadine και astemizole)
  - οιοδήποτε φαρμακευτικό προϊόν προκαλεί μείωση του μαγνησίου ή του καλίου στο αίμα σας (π.χ. amphotericin B)
  - η cisapride (φαρμακευτικό προϊόν το οποίο χρησιμοποιείται για την ανακούφιση ορισμένων στομαχικών προβλημάτων)

Η επίδραση αυτών των φαρμάκων στους καρδιακούς σας παλμούς μπορεί να επιδεινωθεί με τη λήψη του TRISENOX. Πρέπει οπωσδήποτε να ενημερώσετε τον γιατρό σας σχετικά με όλα τα φάρμακα που χρησιμοποιείτε.

- εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα τα οποία επηρεάζουν το ήπαρ σας. Εάν δεν είστε βέβαιοι, δείξτε τη φιάλη ή τη συσκευασία στον γιατρό σας.

### **Το TRISENOX με τροφή και ποτό**

Δεν υπάρχουν περιορισμοί στην κατανάλωση τροφής ή ποτού καθώς παίρνετε το TRISENOX.

### **Κύηση**

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Το TRISENOX ενδέχεται να προκαλέσει βλαβερές συνέπειες στο έμβρυο όταν χρησιμοποιείται από έγκυες γυναίκες.

Αν μπορείτε να μείνετε έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TRISENOX και για 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Εάν είστε έγκυος ή βρεθείτε σε κατάσταση εγκυμοσύνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TRISENOX, πρέπει να ζητήσετε τη συμβουλή του γιατρού σας.

Οι άνδρες πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη και να ενημερώνονται να μην τεκνοποιήσουν κατά τη διάρκεια της λήψης του TRISENOX και για 3 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

## **Θηλασμός**

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο. Το αρσενικό στο TRISENOX περνά στο μητρικό γάλα.

Λόγω του ενδεχόμενου πρόκλησης βλαβών από το TRISENOX σε βρέφη που θηλάζουν, μη θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μέχρι δύο εβδομάδες μετά την τελευταία δόση του TRISENOX.

## **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το TRISENOX αναμένεται ότι δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Εάν αισθανθείτε ενοχλήσεις ή αδιαθεσία μετά την ένεση με TRISENOX, πρέπει να περιμένετε έως ότου τα συμπτώματα υποχωρήσουν πριν οδηγήσετε ή χειριστείτε μηχανήματα.

## **Το TRISENOX περιέχει νάτριο**

Το TRISENOX περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση. Αυτό σημαίνει πως το φάρμακο είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς χορηγείται το TRISENOX**

### **Διάρκεια και συχνότητα της θεραπείας**

#### Ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία

Ο γιατρός σας χορηγεί το TRISENOX μία φορά ημερησίως ως μία έγχυση. Κατά τον πρώτο κύκλο της θεραπείας σας, μπορεί να υποβάλλεστε σε θεραπεία κάθε μέρα για διάστημα μέχρι και 60 ημέρες ή μέχρι ο γιατρός σας να αποφασίσει ότι η πορεία της ασθένειάς σας έχει βελτιωθεί. Αν η ασθένειά σας αποκριθεί στη χορήγηση του TRISENOX, θα υποβληθείτε σε 4 πρόσθετους κύκλους θεραπείας. Κάθε κύκλος αποτελείται από 20 δόσεις, που θα χορηγούνται 5 ημέρες την εβδομάδα (και θα ακολουθούνται από διακοπή 2 ημερών) για 4 εβδομάδες και θα ακολουθούνται από διακοπή 4 εβδομάδων. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για το διάστημα που απαιτείται η συνέχιση της θεραπείας με TRISENOX.

#### Ασθενείς με οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία, των οποίων η ασθένεια δεν έχει αποκριθεί σε άλλες θεραπείες

Ο γιατρός σας χορηγεί το TRISENOX μία φορά ημερησίως ως έγχυση. Κατά τον πρώτο κύκλο της θεραπείας σας, μπορεί να υποβάλλεστε σε θεραπεία κάθε μέρα για διάστημα μέχρι και 50 ημέρες ή μέχρι ο γιατρός σας να αποφασίσει ότι η πορεία της ασθένειάς σας έχει βελτιωθεί. Αν η ασθένειά σας αποκριθεί στη χορήγηση του TRISENOX, θα υποβληθείτε σε δεύτερο κύκλο θεραπείας των 25 δόσεων, που θα χορηγείται 5 ημέρες την εβδομάδα (και θα ακολουθείται από διακοπή 2 ημερών) για 5 εβδομάδες. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για το διάστημα που απαιτείται η συνέχιση της θεραπείας με TRISENOX.

### **Τρόπος και οδός χορήγησης**

Το TRISENOX πρέπει να αραιώνεται με διάλυμα που περιέχει γλυκόζη ή διάλυμα που περιέχει χλωριούχο νάτριο.

Το TRISENOX χορηγείται συνήθως από γιατρό ή νοσοκόμο. Χορηγείται με τη μορφή ορού (έγχυσης) μέσα σε φλέβα, σε διάστημα 1-2 ωρών αλλά η έγχυση μπορεί να παραταθεί εάν παρατηρηθούν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως έξαψη ή ζάλη.

Το TRISENOX δεν πρέπει να αναμειγνύεται ή να εγχύεται διαμέσου του ίδιου σωλήνα με άλλα φάρμακα.

**Εάν ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας σας χορηγήσει μεγαλύτερη δόση TRISENOX από την κανονική**

Μπορεί να προκληθούν σπασμοί, αδυναμία των μυών και σύγχυση. Στην περίπτωση αυτή, η θεραπεία με το TRISENOX πρέπει να διακοπεί αμέσως και ο γιατρός σας θα αντιμετωπίσει τα συμπτώματα από την υπερβολική δόση αρσενικού.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας αν παρατηρήσετε τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, καθώς μπορεί να είναι σημάδια μιας σοβαρής πάθησης που ονομάζεται «σύνδρομο διαφοροποίησης», που μπορεί να είναι μοιραία:**

- δυσκολία στην αναπνοή
- βήχας
- πόνος στο στήθος
- πυρετός

**Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας αν παρατηρήσετε μια ή περισσότερες από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, καθώς μπορεί να είναι σημάδια αλλεργικής αντίδρασης:**

- δυσκολία στην αναπνοή
- πυρετός
- ξαφνική αύξηση βάρους
- κατακράτηση νερού
- λιποθυμικά επεισόδια
- αίσθημα παλμών (δυνατοί καρδιακοί παλμοί που αισθάνεστε στο στήθος)

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TRISENOX, ενδέχεται να παρουσιαστούν ορισμένες από τις ακόλουθες αντιδράσεις:

*Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):*

- κόπωση (κούραση), πόνος, πυρετός, πονοκέφαλος
- ναυτία, έμετος, διάρροια
- ζάλη, μυϊκός πόνος, αιμωδία ή μυρμηγκιασμα,
- εξάνθημα ή κνησμός, αυξημένο σάκχαρο αίματος, οίδημα (πρήξιμο εξαιτίας υπερβολικού υγρού),
- λαχάνιασμα, γρήγορος καρδιακός παλμός, μη φυσιολογικό ΗΚΓ,
- μειωμένο κάλιο ή μαγνήσιο στο αίμα, μη φυσιολογικοί έλεγχοι ηπατικής λειτουργίας περιλαμβανομένης της παρουσίας υπερβολικής ποσότητας χολερυθρίνης ή γάμμα-γλουταμυλτρανσφεράσης στο αίμα

*Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):*

- μείωση των αριθμών των κυττάρων του αίματος (αιμοπετάλια, ερυθροκύτταρα και/ή λευκοκύτταρα), αυξημένα λευκοκύτταρα,
- ρίγη, αυξημένο βάρος,
- πυρετός οφειλόμενος σε λοίμωξη και χαμηλά επίπεδα λευκοκυττάρων, λοίμωξη έρπητος ζωστήρα,
- πόνος στο στήθος, αιμορραγία στον πνεύμονα, υποξία (χαμηλό επίπεδο οξυγόνου), συλλογή υγρού γύρω από την καρδιά ή τον πνεύμονα, χαμηλή πίεση αίματος, μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός,
- παροξυσμός, πόνος αρθρώσεως ή οστού, φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων,
- αυξημένο νάτριο ή μαγνήσιο, κετόνες στο αίμα και στα ούρα (κετοξέωση), μη φυσιολογικοί έλεγχοι νεφρικής λειτουργίας, νεφρική ανεπάρκεια
- στομαχικός πόνος (πονόκοιλος)
- ερυθρότητα του δέρματος, πρήξιμο του προσώπου, θαμπή όραση

*Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):*

- λοίμωξη του πνεύμονα, λοίμωξη του αίματος
- φλεγμονή των πνευμόνων που προκαλεί πόνο στο στήθος και δυσκολία στην αναπνοή, καρδιακή ανεπάρκεια,
- αφυδάτωση, σύγχυση
- εγκεφαλική νόσος (εγκεφαλοπάθεια, εγκεφαλοπάθεια του Wernicke) με διάφορες εκδηλώσεις συμπεριλαμβανομένων δυσκολιών στη χρήση των χεριών και των ποδιών, διαταραχών της ομιλίας και σύγχυσης

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσετε το TRISENOX**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση της φύσιγγας και στο κουτί.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μετά την αραίωση, αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, το χρονικό διάστημα και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση είναι ευθύνη του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας και κανονικά δεν ξεπερνούν τις 24 ώρες στους 2 έως 8°C, εκτός και αν η αραίωση πραγματοποιήθηκε σε στείρο περιβάλλον.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ξένο σωματιδιακό υλικό ή αν το διάλυμα έχει αποχρωματιστεί.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

### **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το TRISENOX**

- Η δραστική ουσία είναι τριοξειδίο του αρσενικού. Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 1 mg τριοξειδίο του αρσενικού. Κάθε φύσιγγα των 10 ml περιέχει 10 mg τριοξειδίο του αρσενικού.
- Τα άλλα συστατικά είναι νατρίου υδροξειδίο, υδροχλωρικό οξύ και ύδωρ για ενέσιμα. Βλ. παράγραφο 2 «Το TRISENOX περιέχει νάτριο».

#### **Εμφάνιση του TRISENOX και περιεχόμενα της συσκευασίας**

- Το TRISENOX είναι ένα πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα). Το TRISENOX διατίθεται σε γυάλινες φύσιγγες ως συμπυκνωμένο, διαυγές, άχρωμο, υδατικό διάλυμα.
- Κάθε κουτί περιέχει 10 γυάλινες φύσιγγες μίας χρήσης.

#### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

Teva B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Ολλανδία

## Παρασκευαστής

Almac Pharma Services Limited, Almac House, 20 Seagoe Industrial Estate, Craigavon, BT63 5QD, Ηνωμένο Βασίλειο

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

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>  
Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

**ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΕΦΑΡΜΟΖΕΤΑΙ ΑΥΣΤΗΡΑ ΑΣΗΠΤΗ ΤΕΧΝΙΚΗ ΚΑΤΑ ΤΟ ΧΕΙΡΙΣΜΟ ΤΟΥ TRISENOX ΚΑΘΩΣ ΔΕΝ ΠΕΡΙΕΧΕΤΑΙ ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΟ.**

### **Αραιώση του TRISENOX**

Το TRISENOX πρέπει να αραιώνεται πριν από την χορήγηση.

Το προσωπικό θα πρέπει να εκπαιδεύεται στο χειρισμό και την αραιώση του τριοξειδίου του αρσενικού και θα πρέπει να φορά κατάλληλο προστατευτικό ρουχισμό.

Άνοιγμα της φύσιγγας: Κρατήστε τη φύσιγγα του TRISENOX με την έγχρωμη κουκκίδα προς τα επάνω και στραμμένη προς τα εσάς. Ανακινήστε ή κτυπήστε με το δάκτυλο την φύσιγγα για να κατέλθει τυχόν υγρό από τον αυχένα προς το κυρίως σώμα της φύσιγγας. Πιέστε τώρα τον αντίχειρά σας επάνω στην έγχρωμη κουκκίδα και σπάστε τη φύσιγγα κρατώντας σταθερά το σώμα της φύσιγγας με το άλλο σας χέρι.

Αραιώση: Εισαγάγετε προσεκτικά τη βελόνα μίας σύριγγας μέσα στη φύσιγγα και αναρροφήστε ολόκληρο το περιεχόμενο. Το TRISENOX θα πρέπει κατόπιν να αραιώνεται αμέσως με 100 έως 250 ml ενέσιμου διαλύματος γλυκόζης 50 mg/ml (5%) ή ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).

Μη χρησιμοποιημένες ποσότητες κάθε φύσιγγας πρέπει να απορρίπτονται με τον ενδεδειγμένο τρόπο. Μην φυλάσσετε μη χρησιμοποιημένες ποσότητες για να χορηγηθούν αργότερα.

### **Χρήση του TRISENOX**

Το TRISENOX προορίζεται για μία μόνο χρήση. Δεν πρέπει να αναμειγνύεται ή να χορηγείται διαμέσου του ίδιου ενδοφλέβιου σωλήνα ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Το TRISENOX πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια ένεση για 1-2 ώρες. Το διάστημα της έγχυσης μπορεί να παραταθεί και να διαρκέσει έως και 4 ώρες εάν παρατηρηθούν αγγειοκινητικές αντιδράσεις. Δεν απαιτείται κεντρικός φλεβικός καθετήρας.

Το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο. Όλα τα παρεντερικά διαλύματα πρέπει να εξετάζονται οπτικά για τυχόν σωματιδιακό υλικό ή αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Να μη χρησιμοποιείτε το παρασκεύασμα αν περιέχει ξένο σωματιδιακό υλικό.

Μετά την αραιώση σε ενδοφλέβια διαλύματα, η φυσικοχημική κατάσταση του TRISENOX παραμένει σταθερή για 24 ώρες στους 15-30°C και για 72 ώρες σε θερμοκρασία ψυγείου (2-8°C). Από

μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα. Αν δε χρησιμοποιηθεί άμεσα, ο χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 24 ώρες στους 2-8°C, εκτός και αν η αραίωση πραγματοποιήθηκε σε ελεγχόμενες και εγκεκριμένες άσηπτες συνθήκες.

#### **Διαδικασία για ασφαλή απόρριψη**

Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν, αντικείμενα που έρχονται σε επαφή με το προϊόν και υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### TRISENOX 2 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση τριοξειδίου του αρσενικού

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το TRISENOX και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το TRISENOX
3. Πώς χορηγείται το TRISENOX
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το TRISENOX
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το TRISENOX και ποια είναι η χρήση του

Το TRISENOX χρησιμοποιείται σε ενήλικους ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα χαμηλού έως ενδιάμεσου κινδύνου οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία (APL), και σε ενήλικους ασθενείς, όταν άλλες θεραπείες αποδείχθηκαν αναποτελεσματικές στην αντιμετώπιση της ασθένειάς τους. Η APL είναι μοναδικός τύπος μυελοειδούς λευχαιμίας, μία ασθένεια που παρουσιάζει εμφάνιση μη φυσιολογικού αριθμού λευκοκυττάρων και μη φυσιολογικής αιμορραγίας καθώς και μώλωπες.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το TRISENOX

Το TRISENOX πρέπει να δίνεται υπό την παρακολούθηση γιατρού που έχει εξοικειωθεί με την αντιμετώπιση περιστατικών οξείας λευχαιμίας.

#### Δεν πρέπει να λάβετε το TRISENOX

Σε περίπτωση αλλεργίας στο τριοξείδιο του αρσενικού ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

#### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Πρέπει να απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το TRISENOX, εάν

- έχετε διαταραγμένη νεφρική λειτουργία.
- έχετε οποιαδήποτε ηπατικά προβλήματα.

Ο γιατρός σας θα λάβει τις εξής προφυλάξεις:

- Θα γίνουν εξετάσεις ώστε να ελεγχθεί η ποσότητα καλίου, μαγνησίου, ασβεστίου και κρεατινίνης στο αίμα σας πριν την πρώτη δόση του TRISENOX.
- Επίσης, πρέπει να έχετε υποβληθεί σε ηλεκτρική καταγραφή της καρδιάς (ηλεκτροκαρδιογράφημα, ΗΚΓ) πριν από την πρώτη σας δόση.
- Οι εξετάσεις αίματος (κάλιο, ασβέστιο, μαγνήσιο και ηπατική λειτουργία) πρέπει να επαναλαμβάνονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TRISENOX.
- Επιπλέον, θα υποβάλλεστε σε ΗΚΓ δύο φορές την εβδομάδα.
- Αν διατρέχετε κίνδυνο για συγκεκριμένο τύπο ανώμαλου καρδιακού ρυθμού (π.χ. κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου ή παράτασης του διαστήματος QTc), θα βρίσκεστε υπό συνεχή καρδιακή παρακολούθηση.

- Ο γιατρός σας μπορεί να παρακολουθεί την υγεία σας κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία, καθώς το τριοξειδίο του αρσενικού, η δραστική ουσία στο TRISENOX, μπορεί να προκαλέσει άλλους καρκίνους. Πρέπει να αναφέρετε οποιαδήποτε νέα και ασυνήθιστα συμπτώματα και καταστάσεις όποτε επισκέπτεστε τον γιατρό σας.
- Παρακολούθηση των γνωστικών και κινητικών λειτουργιών σας εάν διατρέχετε κίνδυνο ανεπάρκειας βιταμίνης B1.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το TRISENOX δε συνιστάται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

### **Άλλα φάρμακα και TRISENOX**

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Ειδικότερα, ενημερώστε τον γιατρό σας

- εάν παίρνετε οιοδήποτε από τους διάφορους τύπους φαρμάκων που μπορούν να προκαλέσουν μία αλλαγή στο ρυθμό του καρδιακού σας παλμού. Σε αυτούς συμπεριλαμβάνονται:
  - ορισμένοι τύποι αντιαρρυθμικών (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη διόρθωση του ανώμαλου καρδιακού παλμού, π.χ. quinidine, amiodarone, sotalol, dofetilide)
  - φάρμακα για τη θεραπεία ψύχωσης (απώλεια επαφής με την πραγματικότητα, π.χ. thioridazine)
  - φάρμακα κατά της κατάθλιψης (π.χ. amitriptyline)
  - ορισμένοι τύποι φαρμάκων για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων (π.χ. erythromycin και sparfloracin)
  - ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία αλλεργιών όπως η αλλεργική ρινίτιδα, που ονομάζονται αντισταμινικά (π.χ. terfenadine και astemizole)
  - οιοδήποτε φαρμακευτικό προϊόν προκαλεί μείωση του μαγνησίου ή του καλίου στο αίμα σας (π.χ. amphotericin B)
  - η cisapride (φαρμακευτικό προϊόν το οποίο χρησιμοποιείται για την ανακούφιση ορισμένων στομαχικών προβλημάτων)

Η επίδραση αυτών των φαρμάκων στους καρδιακούς σας παλμούς μπορεί να επιδεινωθεί με τη λήψη του TRISENOX. Πρέπει οπωσδήποτε να ενημερώσετε τον γιατρό σας σχετικά με όλα τα φάρμακα που χρησιμοποιείτε.

- εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα τα οποία επηρεάζουν το ήπαρ σας. Εάν δεν είστε βέβαιοι, δείξτε τη φιάλη ή τη συσκευασία στον γιατρό σας.

### **Το TRISENOX με τροφή και ποτό**

Δεν υπάρχουν περιορισμοί στην κατανάλωση τροφής ή ποτού καθώς παίρνετε το TRISENOX.

### **Κύηση**

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Το TRISENOX ενδέχεται να προκαλέσει βλαβερές συνέπειες στο έμβρυο όταν χρησιμοποιείται από έγκυες γυναίκες.

Αν μπορείτε να μείνετε έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TRISENOX και για 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Εάν είστε έγκυος ή βρεθείτε σε κατάσταση εγκυμοσύνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TRISENOX, πρέπει να ζητήσετε τη συμβουλή του γιατρού σας.

Οι άνδρες πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη και να ενημερώνονται να μην τεκνοποιήσουν κατά τη διάρκεια της λήψης του TRISENOX και για 3 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.



## **Θηλασμός**

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Το αρσενικό στο TRISENOX περνά στο μητρικό γάλα.

Λόγω του ενδεχόμενου πρόκλησης βλαβών από το TRISENOX σε βρέφη που θηλάζουν, μη θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μέχρι δύο εβδομάδες μετά την τελευταία δόση του TRISENOX.

## **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το TRISENOX αναμένεται ότι δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Εάν αισθανθείτε ενοχλήσεις ή αδιαθεσία μετά την ένεση με TRISENOX, πρέπει να περιμένετε έως ότου τα συμπτώματα υποχωρήσουν πριν οδηγήσετε ή χειριστείτε μηχανήματα.

## **Το TRISENOX περιέχει νάτριο**

Το TRISENOX περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση. Αυτό σημαίνει πως το φάρμακο είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς χορηγείται το TRISENOX**

### **Διάρκεια και συχνότητα της θεραπείας**

#### Ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία

Ο γιατρός σας χορηγεί το TRISENOX μία φορά ημερησίως ως μία έγχυση. Κατά τον πρώτο κύκλο της θεραπείας σας, μπορεί να υποβάλλεστε σε θεραπεία κάθε μέρα για διάστημα μέχρι και 60 ημέρες ή μέχρι ο γιατρός σας να αποφασίσει ότι η πορεία της ασθένειάς σας έχει βελτιωθεί. Αν η ασθένειά σας αποκριθεί στη χορήγηση του TRISENOX, θα υποβληθείτε σε 4 πρόσθετους κύκλους θεραπείας. Κάθε κύκλος αποτελείται από 20 δόσεις, που θα χορηγούνται 5 ημέρες την εβδομάδα (και θα ακολουθούνται από διακοπή 2 ημερών) για 4 εβδομάδες και θα ακολουθούνται από διακοπή 4 εβδομάδων. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για το διάστημα που απαιτείται η συνέχιση της θεραπείας με TRISENOX.

#### Ασθενείς με οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία, των οποίων η ασθένεια δεν έχει αποκριθεί σε άλλες θεραπείες

Ο γιατρός σας χορηγεί το TRISENOX μία φορά ημερησίως ως έγχυση. Κατά τον πρώτο κύκλο της θεραπείας σας, μπορεί να υποβάλλεστε σε θεραπεία κάθε μέρα για διάστημα μέχρι και 50 ημέρες ή μέχρι ο γιατρός σας να αποφασίσει ότι η πορεία της ασθένειάς σας έχει βελτιωθεί. Αν η ασθένειά σας αποκριθεί στη χορήγηση του TRISENOX, θα υποβληθείτε σε δεύτερο κύκλο θεραπείας των 25 δόσεων, που θα χορηγείται 5 ημέρες την εβδομάδα (και θα ακολουθείται από διακοπή 2 ημερών) για 5 εβδομάδες. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για το διάστημα που απαιτείται η συνέχιση της θεραπείας με TRISENOX.

### **Τρόπος και οδός χορήγησης**

Το TRISENOX πρέπει να αραιώνεται με διάλυμα που περιέχει γλυκόζη ή διάλυμα που περιέχει χλωριούχο νάτριο.

Το TRISENOX χορηγείται συνήθως από γιατρό ή νοσοκόμο. Χορηγείται με τη μορφή ορού (έγχυσης) μέσα σε φλέβα, σε διάστημα 1-2 ωρών αλλά η έγχυση μπορεί να παραταθεί εάν παρατηρηθούν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως έξαψη ή ζάλη.

Το TRISENOX δεν πρέπει να αναμειγνύεται ή να εγχύεται διαμέσου του ίδιου σωλήνα με άλλα φάρμακα.

**Εάν ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας σας χορηγήσει μεγαλύτερη δόση TRISENOX από την κανονική**

Μπορεί να προκληθούν σπασμοί, αδυναμία των μυών και σύγχυση. Στην περίπτωση αυτή, η θεραπεία με το TRISENOX πρέπει να διακοπεί αμέσως και ο γιατρός σας θα αντιμετωπίσει τα συμπτώματα από την υπερβολική δόση αρσενικού.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας αν παρατηρήσετε τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, καθώς μπορεί να είναι σημάδια μιας σοβαρής πάθησης που ονομάζεται «σύνδρομο διαφοροποίησης», που μπορεί να είναι μοιραία:**

- δυσκολία στην αναπνοή
- βήχας
- πόνος στο στήθος
- πυρετός

**Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας αν παρατηρήσετε μια ή περισσότερες από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, καθώς μπορεί να είναι σημάδια αλλεργικής αντίδρασης:**

- δυσκολία στην αναπνοή
- πυρετός
- ξαφνική αύξηση βάρους
- κατακράτηση νερού
- λιποθυμικά επεισόδια
- αίσθημα παλμών (δυνατοί καρδιακοί παλμοί που αισθάνεστε στο στήθος)

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TRISENOX, ενδέχεται να παρουσιαστούν ορισμένες από τις ακόλουθες αντιδράσεις:

*Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):*

- κόπωση (κούραση), πόνος, πυρετός, πονοκέφαλος
- ναυτία, έμετος, διάρροια
- ζάλη, μυϊκός πόνος, αιμωδία ή μυρμηγκιασμα,
- εξάνθημα ή κνησμός, αυξημένο σάκχαρο αίματος, οίδημα (πρήξιμο εξαιτίας υπερβολικού υγρού),
- λαχάνιασμα, γρήγορος καρδιακός παλμός, μη φυσιολογικό ΗΚΓ,
- μειωμένο κάλιο ή μαγνήσιο στο αίμα, μη φυσιολογικοί έλεγχοι ηπατικής λειτουργίας περιλαμβανομένης της παρουσίας υπερβολικής ποσότητας χολερυθρίνης ή γάμμα-γλουταμυλτρανσφεράσης στο αίμα

*Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):*

- μείωση των αριθμών των κυττάρων του αίματος (αιμοπετάλια, ερυθροκύτταρα και/ή λευκοκύτταρα), αυξημένα λευκοκύτταρα,
- ρίγη, αυξημένο βάρος,
- πυρετός οφειλόμενος σε λοίμωξη και χαμηλά επίπεδα λευκοκυττάρων, λοίμωξη έρπητος ζωστήρα,
- πόνος στο στήθος, αιμορραγία στον πνεύμονα, υποξία (χαμηλό επίπεδο οξυγόνου), συλλογή υγρού γύρω από την καρδιά ή τον πνεύμονα, χαμηλή πίεση αίματος, μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός,
- παροξυσμός, πόνος αρθρώσεως ή οστού, φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων,
- αυξημένο νάτριο ή μαγνήσιο, κετόνες στο αίμα και στα ούρα (κετοξέωση), μη φυσιολογικοί έλεγχοι νεφρικής λειτουργίας, νεφρική ανεπάρκεια
- στομαχικός πόνος (πονόκοιλος)
- ερυθρότητα του δέρματος, πρήξιμο του προσώπου, θαμπή όραση

*Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):*

- λοίμωξη του πνεύμονα, λοίμωξη του αίματος
- φλεγμονή των πνευμόνων που προκαλεί πόνο στο στήθος και δυσκολία στην αναπνοή, καρδιακή ανεπάρκεια,
- αφυδάτωση, σύγχυση
- εγκεφαλική νόσος (εγκεφαλοπάθεια, εγκεφαλοπάθεια του Wernicke) με διάφορες εκδηλώσεις συμπεριλαμβανομένων δυσκολιών στη χρήση των χεριών και των ποδιών, διαταραχών της ομιλίας και σύγχυσης

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσετε το TRISENOX**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση του φιαλιδίου και στο κουτί.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μετά την αραίωση, αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, το χρονικό διάστημα και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση είναι ευθύνη του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας και κανονικά δεν ξεπερνούν τις 24 ώρες στους 2 έως 8°C, εκτός και αν η αραίωση πραγματοποιήθηκε σε στείρο περιβάλλον.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ξένο σωματιδιακό υλικό ή αν το διάλυμα έχει αποχρωματιστεί.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

### **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το TRISENOX**

- Η δραστική ουσία είναι τριοξείδιο του αρσενικού. Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 2 mg τριοξείδιο του αρσενικού. Κάθε φιαλίδιο των 6 ml περιέχει 12 mg τριοξείδιο του αρσενικού.
- Τα άλλα συστατικά είναι νατρίου υδροξείδιο, υδροχλωρικό οξύ και ύδωρ για ενέσιμα. Βλ. παράγραφο 2 «Το TRISENOX περιέχει νάτριο».

#### **Εμφάνιση του TRISENOX και περιεχόμενα της συσκευασίας**

- Το TRISENOX είναι ένα πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα). Το TRISENOX διατίθεται σε γυάλινα φιαλίδια, καλυμμένα με προστατευτικό πλαστικό περίβλημα, ως συμπυκνωμένο, διαυγές, άχρωμο, υδατικό διάλυμα.
- Κάθε κουτί περιέχει 10 γυάλινα φιαλίδια μίας χρήσης.

#### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

Teva B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Ολλανδία

## Παρασκευαστής

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

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

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

**ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΕΦΑΡΜΟΖΕΤΑΙ ΑΥΣΤΗΡΑ ΑΣΗΠΤΗ ΤΕΧΝΙΚΗ ΚΑΤΑ ΤΟ ΧΕΙΡΙΣΜΟ ΤΟΥ TRISENOX ΚΑΘΩΣ ΔΕΝ ΠΕΡΙΕΧΕΤΑΙ ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΟ.**

### Αραίωση του TRISENOX

Το TRISENOX πρέπει να αραιώνεται πριν από την χορήγηση.

Το προσωπικό θα πρέπει να εκπαιδεύεται στο χειρισμό και την αρραίωση του τριοξειδίου του αρσενικού και θα πρέπει να φορά κατάλληλο προστατευτικό ρουχισμό.

### **ΠΡΟΣΟΧΗ, ΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΝΕΑΣ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ (2 mg/ml)**

Αραίωση: Εισαγάγετε προσεκτικά τη βελόνα μίας σύριγγας μέσα στο φιαλίδιο και αναρροφήστε τον απαιτούμενο όγκο. Το TRISENOX θα πρέπει κατόπιν να αραιώνεται αμέσως με 100 έως 250 ml ενέσιμου διαλύματος γλυκόζης 50 mg/ml (5%) ή ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).

Μη χρησιμοποιημένες ποσότητες κάθε φιαλιδίου πρέπει να απορρίπτονται με τον ενδεδειγμένο τρόπο. Μην φυλάσσετε μη χρησιμοποιημένες ποσότητες για να χορηγηθούν αργότερα.

### Χρήση του TRISENOX

Το TRISENOX προορίζεται για μία μόνο χρήση. Δεν πρέπει να αναμειγνύεται ή να χορηγείται διαμέσου του ίδιου ενδοφλέβιου σωλήνα ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Το TRISENOX πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια ένεση για 1-2 ώρες. Το διάστημα της έγχυσης μπορεί να παραταθεί και να διαρκέσει έως και 4 ώρες εάν παρατηρηθούν αγγειοκινητικές αντιδράσεις. Δεν απαιτείται κεντρικός φλεβικός καθετήρας.

Το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο. Όλα τα παρεντερικά διαλύματα πρέπει να εξετάζονται οπτικά για τυχόν σωματιδιακό υλικό ή αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Να μη χρησιμοποιείτε το παρασκεύασμα αν περιέχει ξένο σωματιδιακό υλικό.

Μετά την αρραίωση σε ενδοφλέβια διαλύματα, η φυσικοχημική κατάσταση του TRISENOX παραμένει σταθερή για 24 ώρες στους 15-30°C και για 72 ώρες σε θερμοκρασία ψυγείου (2-8°C). Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα. Αν δε χρησιμοποιηθεί άμεσα, ο χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 24 ώρες στους 2-8°C, εκτός και αν η αρραίωση πραγματοποιήθηκε σε ελεγχόμενες και εγκεκριμένες άσηπτες συνθήκες.

### **Διαδικασία για ασφαλή απόρριψη**

Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν, αντικείμενα που έρχονται σε επαφή με το προϊόν και υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.