

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

TRISENOX 1 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz  
TRISENOX 2 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

TRISENOX 1 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 ml koncentrátum 1 mg arzén-trioxidot tartalmaz.  
10 ml-es ampullánként 10 mg arzén-trioxidot tartalmaz.

TRISENOX 2 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 ml koncentrátum 2 mg arzén-trioxidot tartalmaz.  
6 ml-es injekciós üvegenként 12 mg arzén-trioxidot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

Tiszta, színtelen, vizes oldat.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A TRISENOX felnőtt betegeknél javallott a remisszió elérése és az állapot konszolidálása érdekében:

- újonnan diagnosztizált, alacsony-közepes kockázatú akut promyelocytás leukaemiában (APL) (fehérvérsejtszám  $\leq 10 \times 10^3$ /mikroliter) csupa-*transz*-retinsavval (all-*trans*-retinoic acid, ATRA) kombinációban,
- relapszusban lévő/refrakter akut promyelocytás leukaemiában (APL) (az ezt megelőző kezelésnek retinoidot és kemoterápiát is kellett tartalmaznia), akiknél t(15;17) transzlokáció és/vagy a promyelocytás leukaemia/retinsav-receptor-alfa (PML/RAR-alfa) gén jelenléte figyelhető meg.

Az egyéb akut myeloid leukaemia altípusoknak az arzén-trioxidra adott válaszarányát még nem vizsgálták.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A TRISENOX-ot olyan orvos ellenőrzése mellett kell alkalmazni, aki tapasztalt az akut leukaemia kezelésében, továbbá be kell tartani a 4.4 pontban leírt speciális monitorozási eljárásokat.

#### Adagolás

Ugyanaz a dózis ajánlott felnőttek és időskorúak esetében.

### Újonnan diagnosztizált alacsony-közepes kockázatú akut promyelocytás leukaemia (APL)

#### *Indukciós kezelés*

A TRISENOX-ot intravénásan, 0,15 mg/ttkg/nap dózisban kell alkalmazni, amelyet naponta kell adni a teljes remisszió eléréséig. Ha a 60. napra nem következik be teljes remisszió, az adagolást abba kell hagyni.

#### *Konzolidációs alkalmazás*

A TRISENOX-ot intravénásan, 0,15 mg/ttkg/nap dózisban kell alkalmazni, hetente 5 napon át. A kezelést 4 héten át kell folytatni, amit 4 hetes szünet követ, összesen 4 cikluson keresztül.

### Relapszusban lévő/refrakter akut promyelocytás leukaemia (APL)

#### *Indukciós kezelés*

A TRISENOX-ot minden esetben, napi 0,15 mg/ttkg/nap fix dózisban intravénásan kell alkalmazni mindaddig, amíg teljes remissziót nem sikerül elérni (a sejtes csontvelőben 5%-nál kevesebb blaszt van jelen és egyértelműen nincsenek jelen leukaemiás sejtek). Amennyiben a teljes remissziót az 50. napra nem sikerül elérni, az adagolást abba kell hagyni.

#### *Konzolidációs alkalmazás*

A konzolidációs kezelésnek az indukciós kezelés befejezését követő 3–4. héten kell megkezdődnie. A TRISENOX-ot 0,15 mg/ttkg/nap dózisban intravénásan kell alkalmazni 25 dózis beadásáig, hetente 5 kezelési napon, amit 2 nap szünet követ; ez ismétlődő 5 héten át.

### Az alkalmazás elhagyása, dózismódosítás és az adagolás újratekzdése

A TRISENOX-szal folytatott kezelést a terápia tervezett befejezése előtt átmenetileg meg kell szakítani, ha bármilyen esetben a „National Cancer Institute Common Toxicity Criteria” szerinti 3. fokozatú vagy annál súlyosabb toxicitás jelentkezik, mely feltételezhetően a TRISENOX-kezeléssel van összefüggésben. Azoknál a betegeknél, akiknél ilyen reakciókat észlelnek, és feltételezhető, hogy ezek a reakciók a TRISENOX-szal vannak összefüggésben, a kezelést csak a toxikus állapot lezajlása, vagy a kezelést megelőző alapállapot helyreállítása után lehet újra kezdeni. Ilyen esetekben a kezelést a korábbi napi dózis 50%-ával kell újraindítani. Amennyiben a csökkentett dózissal újraindított kezelés során 7 napon belül nem fordul elő ismét a toxikus esemény, a napi dózis visszaemelhető az eredeti dózis 100%-ára. Azoknál a betegeknél, akiknél a toxicitás visszatér, abba kell hagyni a kezelést.

Az EKG- és elektrolit-eltérésekkel, valamint a hepatotoxicitással kapcsolatban lásd a 4.4 pontot.

### Különleges betegcsoportok

#### *Májkárosodás*

Mivel a májkárosodásban szenvedő betegek valamennyi csoportjában nem áll rendelkezésre adat, és a TRISENOX-kezelés alatt hepatotoxikus hatások jelentkezhetnek, a TRISENOX májkárosodásban szenvedő betegek esetén történő alkalmazásakor elővigyázatosság javasolt (lásd 4.4 és 4.8 pont).

#### *Vesekárosodás*

Mivel a vesekárosodásban szenvedő betegek valamennyi csoportjában nem áll rendelkezésre adat, a TRISENOX vesekárosodásban szenvedő betegek esetén történő alkalmazásakor elővigyázatosság javasolt.

#### *Gyermekek és serdülők*

A TRISENOX biztonságosságát és hatásosságát 17 éves vagy annál fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Az 5–16 éves gyermekek és serdülők esetében jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.1 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat. Öt évesnél fiatalabb gyermekek esetében nincsenek rendelkezésre álló adatok.

## Az alkalmazás módja

A TRISENOX-ot 1–2 óra alatt kell intravénásan beadni. Amennyiben vasomotoros reakciókat figyelnek meg, az infúzió beadásának időtartama 4 óráig meghosszabbítható. Centrális vénás katéter nem szükséges. A beteget a kezelés kezdetén a betegség tünetei miatt és a megfelelő nyomon követés érdekében hospitalizálni kell.

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

A klinikailag instabil APL betegek különösen veszélyeztetettek, esetükben gyakrabban kell ellenőrizni az elektrolit- és vércukorszinteket, valamint gyakrabban kell vizsgálni a hematológiai, máj-, vese- és véralvadási paramétereket.

#### Leukocytá aktivációs szindróma (APL differenciálódási szindróma)

A relapszusban lévő/refrakter APL-ben szenvedő, arzén-trioxiddal kezelt betegek 27%-ánál tapasztalhatóak olyan tünetek, amelyek az ún. retinsav-akut promyelocytás leukaemiához (RA-APL) vagy APL differenciálódási szindrómához hasonlóak, amit láz, dyspnoe, testtömeg-növekedés, pulmonalis beszűrődések és pleuralis vagy pericardialis effúzió jellemez leukocytosissal vagy anélkül. Ez a tünetegyüttes végzetes lehet. Újjonnan diagnosztizált APL-ben szenvedő, arzén-trioxiddal és csupa-*transz*-retinsavval (all-*trans*-retinoic acid, ATRA) kezelt betegek 19%-ánál APL differenciálódási szindrómát figyeltek meg, köztük 5 súlyos esetet. A tünetegyüttes előfordulásának legelső jelére (ok nélkül jelentkező láz, dyspnoe és/vagy testtömeg-gyarapodás, rendellenes hallgatózási lelet vagy radiológiai eltérések), átmenetileg le kell állítani a TRISENOX-kezelést, és azonnal nagy dózisú szteroid kezelést kell kezdeni (10 mg dexametazon intravénásan naponta kétszer), melyet függetlenül a leukocytaszámtól, legalább 3 napig vagy még tovább kell alkalmazni, mindaddig, amíg a tünetek meg nem szűnnek. Amennyiben klinikailag indokolt/szükséges, egyidejű diuretikus terápia is ajánlott. A legtöbb beteg esetében az APL differenciálódási szindróma miatti kezelés alatt nem kell végleg abbahagyni a TRISENOX-terápiát. Amint enyhültek a panaszok és tünetek, a TRISENOX-kezelés újrakezdhető az előző adag 50%-ával, amelyet az első 7 nap során kell alkalmazni. Ezt követően, amennyiben a korábbi toxicitás rosszabbodása nem tapasztalható, a TRISENOX teljes adagban folytatható. A tünetek ismételt jelentkezése esetén a TRISENOX adagját az előző adagra kell csökkenteni. APL-ben szenvedő betegeknek az APL differenciálódási szindróma indukciós kezelés alatti kialakulásának megelőzése érdekében prednizon adható (0,5 mg/ttkg naponta az indukciós kezelés során mindvégig) a TRISENOX alkalmazásának 1. napjától az indukciós kezelés végéig. A szteroid kezelés mellett a kemoterápia alkalmazása nem javasolt, mivel a TRISENOX miatti leukocytá aktivációs szindróma kezelése során nincsenek tapasztalatok a szteroidok és a kemoterápia egyidejű alkalmazásával kapcsolatban. A készítmény forgalomba kerülését követő tapasztalatok szerint hasonló szindróma jelentkezhet egyéb típusú daganatos betegségekben szenvedő betegeknek is. Ezeknek a betegeknek a monitorozását és kezelését a fentiekben leírtak szerint kell végezni.

#### Eltérések az elektrokardiogramban (EKG)

Az arzén-trioxid a QT-távolság megnyúlását és teljes atrioventricularis blokkot okozhat. A QT-megnyúlás *torsade de pointes* típusú ventricularis arrhythmiához vezethet, ami végzetes lehet. Antraciklinekkel folytatott korábbi kezelés növelheti a QT-megnyúlás veszélyét. A *torsade de pointes* kockázatát befolyásolja a QT-megnyúlás mértéke, valamint a QT-megnyúlást előidéző gyógyszerkészítmények egyidejű alkalmazása (pl. Ia és III osztályú antiarrhythmiaszerek (pl. kinidin, amiodaron, szotalol, dofetilid), antipszichotikumok (pl. tioridazin), antidepresszánsok (pl. amitriptilin), bizonyos makrolidok (pl. eritromicin), egyes antihisztaminok (pl. terfenadin és asztemizol), egyes kinolon antibiotikumok (pl. sparfloxacin) és egyéb olyan gyógyszerek, amelyek ismertén növelik a QT-távolságot (pl. ciszaprid)), a *torsade de pointes* korábbi előfordulása, a

QT-távolság már meglévő megnyúlása, kongesztív szívelégtelenség, a káliumürítő diuretikumok alkalmazása, amfotericin B és egyéb olyan állapotok, amelyek hypokalaemiát vagy hypomagnesaemiát eredményeznek. Klinikai vizsgálatokban a TRISENOX-szal kezelt relapszusban lévő/refrakter betegek 40%-ánál jelentkezett legalább egyszer 500 milliszekundumnál hosszabb korrigált QT-idő (QTc)-megnyúlás. A TRISENOX-infúziót követően az 1. és az 5. hét között figyelték meg a QTc-megnyúlást, ami aztán a TRISENOX-infúziót követően a 8. hét végére visszatért az alapértékhez. Egy betegnél (akit párhuzamosan egyszerre több gyógyszerkészítménnyel kezeltek, beleértve az amfotericin B-t is) aszimptomatikus *torsade de pointes* jelentkezett a kiújult APL miatti arzén-trioxiddal folytatott indukciós kezelés során. Az újonnan diagnosztizált APL-ben szenvedő betegek 15,6%-ánál tapasztalták a QTc-intervallum megnyúlását ATRA-val kombinációban alkalmazott arzén-trioxid-kezelés mellett (lásd 4.8 pont). Egy újonnan diagnosztizált betegnél a QTc-intervallum nagyfokú megnyúlása és az elektroliteltérések miatt az indukciós kezelés 3. napján leállították a kezelést.

#### EKG és az elektrolit monitorozásra vonatkozó ajánlások

A TRISENOX-szal folytatott terápia megkezdését megelőzően 12-elvezetéses EKG-t kell végezni, és értékelni kell a szérum elektrolit (kálium, kalcium és magnézium), valamint a kreatinin szintet, rendezni kell a meglévő elektrolit eltéréseket, és amennyiben lehetséges, fel kell függeszteni az ismert QT-távolság-megnyúlást okozó gyógyszerek alkalmazását. Az olyan betegeknél, akiknél fennállnak a QTc-megnyúlás vagy a *torsade de pointes* kockázati tényezői, folyamatos szívmonitorozást (EKG) kell végezni. Az 500 milliszekundumnál nagyobb QTc esetében korrekciós intézkedést kell végrehajtani, és a TRISENOX alkalmazásának megfontolását megelőzően, sorozat EKG-val kell újraértékelni a QTc-t, valamint ha lehetőség van rá, szakorvos tanácsát kell kérni. A TRISENOX-szal folytatott terápia során a kálium koncentrációt 4 mEq/l fölött kell tartani, míg a magnézium koncentrációnak 1,8 mg/dl fölött kell maradnia. Az olyan betegeknél, akiknél az abszolút QT-távolság-érték > 500 milliszekundum, felül kell vizsgálni az együttesen fennálló kockázati tényezőket, be kell avatkozni e kockázati tényezők megszüntetése érdekében – ha vannak ilyenek – és fontolóra kell venni a TRISENOX-terápia továbbfolytatásának a kockázatát és előnyeit annak felfüggesztésével szemben. Amennyiben syncope, gyors vagy szabálytalan szívverés alakul ki, a beteget hospitalizálni kell, és folyamatosan nyomon kell követni az állapotát, ellenőrizni kell a szérum elektrolit szinteket, a TRISENOX-terápiát átmenetileg fel kell függeszteni, amíg a QTc-távolság 460 milliszekundum alá nem csökken és nem rendeződnek az elektrolit értékek, megszűnik a syncope és a rendszertelen szívverés. Az állapot rendeződése után a kezelést az előző napi adag 50%-ával kell újratekdeni. Ha a QTc-intervallum megnyúlása nem jelentkezik újra a kezelés csökkentett adaggal történt újratekdenését követő 7 napon belül, akkor a TRISENOX-kezelés napi 0,11 mg/ttkg adagban folytatható a második hét során. Ha nem jelentkezik QTc-intervallum-megnyúlás, a napi adag visszaemelhető az eredeti adag 100%-ára. Nincsenek adatok az arzén-trioxiddal az infúzió alatt a QTc-távolságra gyakorolt hatásáról. A kezelés indukciós és konszolidációs szakaszában hetente két alkalommal elektrokardiogramot kell készíteni, klinikailag instabil betegek esetében még ennél is gyakrabban.

#### Hepatotoxicitás (3. fokozatú vagy súlyosabb)

Újonnan diagnosztizált, alacsony-közepes kockázatú APL-ben szenvedő betegek 63,2%-ánál alakultak ki 3. vagy 4. fokozatú hepatotoxikus hatások az ATRA-val kombinációban adott arzén-trioxiddal végzett indukciós vagy konszolidációs kezelés alatt (lásd 4.8 pont). A toxikus hatások azonban rendeződtek akár az arzén-trioxid, akár az ATRA, akár mindkettő alkalmazásának átmeneti leállítására. A TRISENOX-szal folytatott kezelés a terápia tervezett befejezése előtt bármikor leállítandó, amennyiben a „National Cancer Institute Common Toxicity Criteria” szerinti 3. fokozatú vagy annál súlyosabb hepatotoxicitás jelentkezik. Amint a normálérték felső határának 4-szerese alá csökkent a bilirubin és/vagy az SGOT és/vagy az alkalikus foszfatáz szintje, a TRISENOX-kezelést újra kell kezdeni az előző adag 50%-ával, amelyet az első 7 nap során kell alkalmazni. Ezt követően, amennyiben a korábbi toxicitás rosszabbodása nem tapasztalható, a TRISENOX-ot teljes adagban kell folytatni. A hepatotoxicitás ismételt jelentkezése esetén a TRISENOX alkalmazását végleg abba kell hagyni.

### Az alkalmazás elhalasztása és a dózis módosítása

A TRISENOX-szal folytatott kezelés a terápia tervezett befejezése előtt bármikor átmenetileg megszakítandó, amennyiben a „National Cancer Institute Common Toxicity Criteria” szerinti 3. fokozatú vagy annál súlyosabb toxicitás jelentkezik, mely feltételezhetően a TRISENOX-kezeléssel van összefüggésben (lásd 4.2 pont).

### Laboratóriumi vizsgálatok

A betegek elektrolit- és vércukorszintjeit, valamint a hematológiai, máj-, vese- és véralvadási paramétereit a kezelés indukciós fázisában legalább hetente kétszer, a klinikailag instabil betegeknél még gyakrabban kell ellenőrizni, a konszolidációs fázisban pedig legalább hetente egyszer.

### Vesekárosodás

Mivel a vesekárosodásban szenvedő betegek valamennyi csoportjában nem áll rendelkezésre adat, a TRISENOX vesekárosodásban szenvedő betegek esetén történő alkalmazásakor elővigyázatosság javasolt. A súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeken szerzett tapasztalatok nem elegendők annak meghatározására, hogy szükséges-e az adag módosítása.

A TRISENOX alkalmazását dializált betegeken nem vizsgálták.

### Májkárosodás

Mivel májkárosodásban szenvedő betegek valamennyi csoportjában nem áll rendelkezésre adat, és az arzén-trioxid-kezelés alatt hepatotoxikus hatások jelentkezhetnek, a TRISENOX májkárosodásban szenvedő betegek esetén történő alkalmazásakor elővigyázatosság javasolt (lásd 4.4 pont a hepatotoxicitásról és 4.8 pont). A súlyos májkárosodásban szenvedő betegek körében szerzett tapasztalatok nem elegendők annak meghatározására, hogy szükséges-e az adag módosítása.

### Idősek

Korlátozott klinikai adatok állnak rendelkezésre a TRISENOX alkalmazásáról az időskorú népesség esetében. E betegek esetében különös óvatosságra van szükség.

### Hyperleukocytosis

Relapszusban lévő/refrakter APL-ben szenvedő egyes betegeknél az arzén-trioxiddal folytatott kezeléssel párhuzamosan a hyperleukocytosis ( $\geq 10 \times 10^3$ /mikroliter) jelentkezik. Ahogy nem mutatkozik összefüggés a kiinduló fehérvérsejtszám (FVS) és a hyperleukocytosis kialakulása között, úgy nem mutatkozik korreláció a kiinduló fehérvérsejtszám és a maximális fehérvérsejtszám között sem. A hyperleukocytosist soha nem kezelték kiegészítő kemoterápiával, az állapot a TRISENOX-kezelés továbbfolytatásával megoldódott. A konszolidációs fázisban a fehérvérsejtszám nem volt olyan magas, mint az indukciós kezeléskor;  $< 10 \times 10^3$ /mikroliter volt egy beteg kivételével, akinél a konszolidációs fázisban a fehérvérsejtszám  $22 \times 10^3$ /mikroliter volt. Hús, relapszusban lévő/refrakter APL-ben szenvedő betegnél (50%) jelentkezett leukocytosis; azonban e betegek mindegyikénél csökkenő volt a fehérvérsejtek száma, ami a csontvelő-remisszió elérésének idejére normalizálódott, és nem volt szükség citotoxikus kemoterápiára vagy leukoferezisre. Újonnan diagnosztizált, alacsony-közepes kockázatú APL-ben szenvedő betegeknél 74 beteg közül 35-nél (47%) alakult ki leukocytosis az indukciós terápia alatt (lásd 4.8 pont). Az összes eset sikeresen kezelhető volt azonban hidroxürea-terápiával.

Azoknak az újonnan diagnosztizált, és relapszusban lévő/refrakter APL-ben szenvedő betegeknél, akiknél az indukciós terápia után tartós leukocytosis alakul ki, hidroxüreaát kell adni. A hidroxürea-kezelést egy olyan adott dózisban kell folytatni, amely mellett a fehérvérsejtszám  $10 \times 10^3$ /mikroliter vagy ez alatti értéken tartható, majd fokozatosan csökkenteni kell az adagot.

1. táblázat: Hidroxürea-kezelés megkezdésére vonatkozó ajánlás

Fehérvérsejtszám	Hidroxürea
$10-50 \times 10^3$ /mikroliter	500 mg naponta négyszer
$> 50 \times 10^3$ /mikroliter	1000 mg naponta négyszer

#### Másodlagos primer rosszindulatú daganatok

A TRISENOX hatóanyaga, az arzén-trioxid egy humán karcinogén. A betegeknél ellenőrizni kell a második primer rosszindulatú daganatok kialakulását.

#### Encephalopathia

Az arzén-trioxiddal végzett kezelés kapcsán encephalopathia eseteiről számoltak be. B1-vitamin-hiányos betegek arzén-trioxiddal végzett kezelése után Wernicke-encephalopathiáról számoltak be. A B1-vitamin-hiány által veszélyeztetett betegeknél az arzén-trioxid alkalmazásának megkezdését követően az encephalopathia okozta panaszok és tünetek szoros monitorozása szükséges. Néhány eset B1-vitamin pótlására rendeződött.

#### Ismert hatású segédanyag:

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Szabályos farmakokinetikai interakciós vizsgálatokat nem végeztek a TRISENOX és más terápiás gyógyszerek között.

#### Ismerten QT/QTc-intervallum-megnyúlást, hypokalaemiát vagy hypomagnesaemiát okozó gyógyszerek

Az arzén-trioxiddal folytatott kezelés során számítani lehet a QT/QTc-megnyúlásra, és beszámoltak *torsade de pointes* és teljes szívleállás előfordulásáról is. Az olyan betegek esetében, akik ismerten hypokalaemiát vagy hypomagnesaemiát előidéző gyógyszereket kaptak vagy kapnak, pl. diuretikumokat vagy amfotericin B-t, nagyobb lehet a *torsade de pointes* előfordulásának veszélye. Tanácsos az óvatosság, ha a TRISENOX-ot más olyan gyógyszerrel együtt alkalmazzák, amely ismerten QT/QTc-távolság-megnyúlást idéz elő, mint pl. a makrolid antibiotikumok, a tioridazin – egy antipszichotikum –, vagy az ismerten hypokalaemiát vagy hypomagnesaemiát előidéző gyógyszerek. A 4.4 pont további információt tartalmaz a QT-megnyúlást előidéző gyógyszerekről.

#### Ismerten hepatotoxikus hatású gyógyszerek

Az arzén-trioxid-kezelés alatt hepatotoxikus hatások jelentkezhetnek, ezért elővigyázatosság javasolt, ha a TRISENOX-ot olyan egyéb gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, amelyekről ismert, hogy hepatotoxikus hatásokat idéznek elő (lásd 4.4 és 4.8 pont).

#### Leukaemia elleni egyéb gyógyszerek

Nem ismert a TRISENOX-nak az egyéb leukaemia elleni gyógyszerek hatásosságára gyakorolt hatása.

### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

#### Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Az arzénvegyületek genotoxikus kockázata miatt (lásd az 5.3 pont), a fogamzóképes korban lévő nőknek és a férfiaknak hatékony fogamzásgátlási módszereket kell alkalmazniuk a TRISENOX-kezelés alatt és a kezelés befejezését követő 6 hónapig.

A férfiaknak hatékony fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk, és fel kell hívni a figyelmüket arra, hogy ne vállaljanak gyermeket a TRISENOX-kezelés ideje alatt és a kezelés befejezését követő 3 hónapig.

#### Terhesség

Az arzén-trioxidról állatkísérletekben bizonyították annak embriotoxikus és teratogén hatását (lásd 5.3 pont). Nem végeztek vizsgálatot TRISENOX-kezelésben részesülő terhes nőkkel.

Amennyiben ezt a gyógyszert terhesség idején alkalmazzák, vagy a beteg e készítmény alkalmazása során teherbe esik, a beteget tájékoztatni kell a magzatot fenyegető lehetséges károsodásról.

### Szoptatás

Az arzén kiválasztódik a humán anyatejbe. Mivel szoptatott csecsemőknél és gyermekeknél a TRISENOX súlyos mellékhatásokat okozhat, a készítmény alkalmazása előtt és annak során, és az utolsó adagot követő két hétig nem szabad szoptatni.

### Termékenység

A TRISENOX-szal nem végeztek sem klinikai, sem nem klinikai fertilitási vizsgálatokat.

## **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A TRISENOX nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

## **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

### A biztonságossági profil összefoglalása

A klinikai vizsgálatok során a relapszusban lévő/refrakter APL-ben szenvedő betegek 37%-ánál fordultak elő a kezeléssel összefüggő, 3-as és 4-es CTC (Common Toxicity Criteria) fokozatú mellékhatások. A legáltalánosabb nemkívánatos hatás a hyperglykaemia, a hypokalaemia, a neutropenia előfordulása és az alanin-aminotranszferáz (ALAT) szintjének megnövekedése. A relapszusban lévő/refrakter APL-ben szenvedő betegek 50%-ánál fordult elő leukocytosis, amit a hematológiai vizsgálatok során állapítottak meg.

A relapszusban lévő/refrakter populációban a súlyos mellékhatások gyakoriak voltak (1–10%), és nem váratlanul fordultak elő. Az arzén-trioxid miatti súlyos mellékhatások között szerepel az APL differenciálódási szindróma (3), leukocytosis (3), megnyúlt QT-szakasz (4, egy esetben *torsade de pointes*-tal), pitvarfibrilláció/pitvari flutter (1), hyperglykaemia (2) és vérzéshez, fertőzésekhez, fájdalomhoz, hasmenéshez és hányingerhez kapcsolódó különféle súlyos mellékhatások.

Általánosságban, relapszusban lévő/refrakter APL-ben szenvedő betegeknél a kezeléshez kötődő nemkívánatos események az idővel csökkentek, ami talán az alapbetegség javulásával magyarázható. A betegek a kezelés indukciós szakaszához képest a konszolidációs és fenntartó kezelést kevesebb toxikus tünettől tolerálták. Ez valószínűleg annak tudható be, hogy a kezelés kezdetén a betegség még kontrollálatlan lefolyása súlyosbította a nemkívánatos hatásokat a tünetek és a betegség kezeléséhez szükséges számos együttesen alkalmazott gyógyszerrel együtt.

Egy III. fázisú, multicentrikus, non-inferioritási („nem rosszabb, mint”) vizsgálatban, melynek során a csupa-*transz*-retinsavval (all-*trans*-retinoic acid, ATRA) kombinációban alkalmazott kemoterápiát hasonlították össze ATRA és arzén-trioxid kombinációjával újonnan diagnosztizált, alacsony-közepes kockázatú APL-ben szenvedő betegeknél (APL0406 vizsgálat; lásd még 5.1 pont), súlyos mellékhatásokat, köztük hepatotoxicitást, thrombocytopeniát, neutropeniát és QTc-intervallum-megnyúlást figyeltek meg az arzén-trioxiddal kezelt betegeknél.

### A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az újonnan diagnosztizált betegekké végzett APL0406 vizsgálatban, valamint a relapszusban lévő/refrakter APL-ben szenvedő betegekké végzett klinikai vizsgálatok során és/vagy a forgalomba hozatalt követően az alábbi nemkívánatos hatásokról számoltak be. Az alábbiakban a 2. táblázatban 52, refrakter fázisban vagy relapszusban lévő APL-ben szenvedő betegen TRISENOX-szal végzett klinikai vizsgálat során észlelt nemkívánatos hatások gyakorisága van felsorolva MedDRA terminológia szerint szervrendszerenként. A gyakoriságok meghatározása az alábbi: (nagyon gyakori  $\geq 1/10$ ), (gyakori  $\geq 1/100 - < 1/10$ ), (nem gyakori  $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

2. táblázat



	<b>Összes fokozat</b>	<b>≥ 3. fokozatú</b>
<b>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</b>		
Herpes zoster	Gyakori	Nem ismert
Sepsis	Nem ismert	Nem ismert
Pneumonia	Nem ismert	Nem ismert
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>		
Lázás neutropenia	Gyakori	Gyakori
Leukocytosis	Gyakori	Gyakori
Neutropenia	Gyakori	Gyakori
Pancytopenia	Gyakori	Gyakori
Thrombocytopenia	Gyakori	Gyakori
Anaemia	Gyakori	Nem ismert
Leukopenia	Nem ismert	Nem ismert
Lymphopenia	Nem ismert	Nem ismert
<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>		
Hyperglykaemia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hypokalaemia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hypomagnesaemia	Nagyon gyakori	Gyakori
Hypernatraemia	Gyakori	Gyakori
Ketoacidosis	Gyakori	Gyakori
Hypermagnesaemia	Gyakori	Nem ismert
Dehidráció	Nem ismert	Nem ismert
Folyadékretenció	Nem ismert	Nem ismert
<b>Pszichiátriai kórképek</b>		
Zavart tudatállapot	Nem ismert	Nem ismert
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>		
Paraesthesia	Nagyon gyakori	Gyakori
Szédülés	Nagyon gyakori	Nem ismert
Fejfájás	Nagyon gyakori	Nem ismert
Convulsiók	Gyakori	Nem ismert
<b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>		
Homályos látás	Gyakori	Nem ismert
Encephalopathia	Nem ismert	Nem ismert
Wernicke-encephalopathia		
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>		
Tachycardia	Nagyon gyakori	Gyakori
Pericardialis folyadékgyülem	Gyakori	Gyakori
Kamrai extrasystolék	Gyakori	Nem ismert
Szívelégtelenség	Nem ismert	Nem ismert
Kamrai tachycardia	Nem ismert	Nem ismert
<b>Érbetegségek és tünetek</b>		
Vasculitis	Gyakori	Gyakori
Alacsony vérnyomás	Gyakori	Nem ismert
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>		
Differenciálódási szindróma	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Dyspnoe	Nagyon gyakori	Gyakori
Hypoxia	Gyakori	Gyakori
Pleuralis folyadékgyülem	Gyakori	Gyakori
Pleuralis fájdalom	Gyakori	Gyakori
Pulmonalis alveolaris vérzés	Gyakori	Gyakori
Pneumonitis	Nem ismert	Nem ismert
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>		
Diarrhoea	Nagyon gyakori	Gyakori
Hányás	Nagyon gyakori	Nem ismert
Hányinger	Nagyon gyakori	Nem ismert
Hasi fájdalom	Gyakori	Gyakori

	<b>Összes fokozat</b>	<b>≥ 3. fokozatú</b>
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>		
Pruritus	Nagyon gyakori	Nem ismert
Bőrkiütés	Nagyon gyakori	Nem ismert
Erythema	Gyakori	Gyakori
Arcoedema	Gyakori	Nem ismert
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>		
Myalgia	Nagyon gyakori	Gyakori
Arthralgia	Gyakori	Gyakori
Csontfájdalom	Gyakori	Gyakori
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>		
Veseelégtelenség	Gyakori	Nem ismert
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>		
Láz	Nagyon gyakori	Gyakori
Fájdalom	Nagyon gyakori	Gyakori
Fáradtság	Nagyon gyakori	Nem ismert
Ödéma	Nagyon gyakori	Nem ismert
Mellkasi fájdalom	Gyakori	Gyakori
Hidegrázás	Gyakori	Nem ismert
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>		
Megnövekedett alanin-aminotranszferáz	Nagyon gyakori	Gyakori
Megnövekedett aszpartát-aminotranszferáz	Nagyon gyakori	Gyakori
QT-megnyúlás az EKG-n	Nagyon gyakori	Gyakori
Hyperbilirubinaemia	Gyakori	Gyakori
Emelkedett kreatininszint a vérben	Gyakori	Nem ismert
Testtömeg-gyarapodás	Gyakori	Nem ismert
Emelkedett gamma-glutamil-transzferáz szint*	Nem ismert*	Nem ismert*

\*A CALGB-C9710 vizsgálatban résztvevő 200, TRISENOX konszolidációs kezelésben (1. kezelés és 2. kezelés) részesülő beteg közül, a 3. fokozatnál magasabb kategóriában 2 esetben jelentettek emelkedett GGT-szintet, szemben a kontroll-csoporttal, ahol egyetlen egy sem volt.

#### Kiválasztott mellékhatások ismertetése

##### Differenciálódási szindróma

A TRISENOX-kezelés során a relapszusban lévő betegekkel végzett APL vizsgálatokban résztvevő 52 betegből 14-nél jelentkezett az APL differenciálódási szindróma egy vagy több tünete, mint láz, dyspnoe, testtömeg-növekedés, pulmonalis beszűródés és pleuralis vagy pericardialis effúzió, leukocytosisal vagy anélkül (lásd 4.4 pont). A kezelés kezdeti időszakában 27 betegnél jelentkezett leukocytosis (FVS  $\geq 10 \times 10^3$ /mikroliter), közülük 4-nél az értékek meghaladták a 100 000/mikrolitert. Az induló fehérvérsejtszám (FVS) nem mutatott összefüggést a vizsgálatban a leukocytosis kialakulásával, és a konszolidációs terápia szakaszában a fehérvérsejtszám nem volt olyan magas, mint a kezelés kezdeti szakaszában. Ezekben a vizsgálatokban a leukocytosist nem kezelték kemoterápiás gyógyszerekkel. A fehérvérsejtszám csökkentésére alkalmazott gyógyszerek gyakran súlyosbítják a leukocytosishoz kapcsolódó toxikus tüneteket, és eddig semmilyen standard kezelés nem bizonyult hatásosnak. Egy „compassionate use”(méltányosságból történő alkalmazás) program keretében kezelt beteg a leukocytosis következtében agyi infarktuszban hunyt el a fehérvérsejtszám csökkentésére szolgáló kemoterápiás gyógyszerrel folytatott kezelést követően. Ezért elsősorban a betegek megfigyelése javasolt, beavatkozni csak bizonyos, meghatározott esetekben ajánlott.

A relapszusban lévő betegekkel végzett kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálatokban a halálozás a vérzéshez kapcsolódó disszeminált intravasculáris coagulatio (DIC) miatt nagyon gyakori volt (> 10%), ami egybevág a szakirodalomban leírt, korai halálozási értékkel.

Újronnan diagnosztizált, alacsony-közepes kockázatú APL-ben szenvedő betegek 19%-ánál figyeltek differenciálódási szindrómát, köztük 5 súlyos esetet.

A forgalomba hozatalt követően egy, a retinsav szindrómához hasonló differenciálódási szindrómáról is beszámoltak az APL-től eltérő malignitások TRISENOX-szal történő kezelése során.

#### A QT-intervallum megnyúlása

Az arzén-trioxid QT-távolság-megnyúlást idézhet elő (lásd 4.4 pont). A QT-megnyúlás *torsade de pointes* típusú ventricularis arrhythmiát eredményezhet, ami végzetes lehet. A *torsade de pointes* kockázata összefügg a QT-megnyúlás mértékével, a QT-megnyúlást előidéző gyógyszerek egyidejű alkalmazásával, a *torsade de pointes* korábbi előfordulásával, a már meglévő QT-távolság-megnyúlással, kongesztív szívelégtelenséggel, káliumürítő diuretikumok alkalmazásával és egyéb állapotokkal, amelyek hypokalaemiát és hypomagnesaemiát eredményeznek. Egy betegnél (aki egyidejűleg többféle gyógyszert kapott, köztük amfotericin B-t), aszimptomás *torsade de pointes* jelentkezett az APL relapszus miatti arzén-trioxiddal folytatott indukciós kezelés során. A beteg eljutott a konszolidációs szakaszba a QT-megnyúlás minden további tünete nélkül.

Újronnan diagnosztizált, alacsony-közepes kockázatú APL-ben szenvedő betegek 15,6%-ánál figyeltek meg QTc-intervallum-megnyúlást. Egy betegnél a QTc-intervallum nagyfokú megnyúlása és az elektrolit-háztartás rendellenességei miatt a 3. napon leállították az indukciós kezelést.

#### Perifériás neuropathia

A környezetben előforduló arzén egyik gyakori és jól ismert hatása a perifériás neuropathia, amit a paraesthesia/dysaesthesia jellemez. E nemkívánatos hatás miatt csak két, relapszusban lévő/refrakter APL-ben szenvedő beteg hagyta abba a kezelést a tervezettnél korábban, és egynél folytatták a további TRISENOX-kezelést egy másik protokoll szerint. A relapszusban lévő/refrakter APL-ben szenvedő betegek 44%-ánál jelentkeztek olyan tünetek, amelyek neuropathiához kapcsolódhatnak; legtöbbjük tünetei enyhék-mérsékelték voltak, és a TRISENOX-szal folytatott kezelés befejeztével visszafejlődtek.

#### Hepatotoxicitás (3-4. fokozat)

Újronnan diagnosztizált, alacsony-közepes kockázatú APL-ben szenvedő betegek 63,2%-ánál alakultak ki 3. vagy 4. fokozatú hepatotoxikus hatások az ATRA-val kombinációban adott TRISENOX-szal végzett indukciós vagy konszolidációs kezelés alatt. A toxikus hatások azonban rendeződtek akár a TRISENOX, akár az ATRA, akár mindkettő alkalmazásának átmeneti leállítására (lásd 4.4 pont).

#### Hematológiai és gastrointestinalis toxicitás

Újronnan diagnosztizált, alacsony-közepes kockázatú APL-ben szenvedő betegeknél gastrointestinalis toxicitás, 3-4. fokozatú neutropenia és 3-4. fokozatú thrombocytopenia jelentkezett, de ezek előfordulási gyakorisága 2,2-szer alacsonyabb volt az ATRA-val kombinációban adott TRISENOX-szal kezelt betegeknél, mint az ATRA + kemoterápiával kezelt betegeknél.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

Amennyiben súlyos, akut arzénmérgezésre utaló tünetek jelentkeznek (pl. konvulziók, izomgyengeség és zavartság), a TRISENOX-kezelést azonnal abba kell hagyni, és meg kell fontolni a kelációs terápiát napi  $\leq 1$  gramm/nap dóziszú penicillamin alkalmazásával. A penicillammal történő kezelés időtartamát a vizelet arzéntartalmának laboratóriumi értékei alapján kell meghatározni. Azoknál a betegeknél, akik nem képesek szájon keresztül gyógyszert bevenni, megfontolható a 4 óránként intramuscularisan adott 3 mg/ttkg dimerkaprol alkalmazása mindaddig, amíg az életet veszélyeztető toxikus tünetek nem enyhülnek. Ezt követően, napi  $\leq 1$  gramm/nap dóziszú penicillamin adható.

Coagulopathia esetében a DCI (dimerkapto-borostyánkősav, szukcimer) mint kelációs hatóanyag alkalmazható ajánlott kezelésként szájon át 10 mg/ttkg vagy 350 mg/m<sup>2</sup> dózisban 8 óránként 5 napon át, majd 12 óránként 2 héten át. A súlyos akut arzén-túladagolásos betegeknél meg kell fontolni a dialízis alkalmazását.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Egyéb citosztatikumok, ATC kód: L01XX27

#### Hatásmechanizmus

A TRISENOX hatásmechanizmusa nem teljes tisztázott. Az arzén-trioxid morfológiai változásokat és a dezoxiribonukleinsav (DNS) fragmentációját eredményezi, ami *in vitro* az NB4 humán promyelocytás leukaemiás sejtek apoptózisára jellemző. Az arzén-trioxid a promyelocytás leukaemia/retinsav-receptor-alfa (PML/RAR-alfa) fúziós fehérjéjének károsodását vagy degradációját eredményezi.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

##### Újonnan diagnosztizált, nem nagy kockázatú APL-ben szenvedő betegek

A TRISENOX-ot egy kontrollos, randomizált, III. fázisú, „nem rosszabb, mint” típusú vizsgálatban értékelték 77, újonnan diagnosztizált, alacsony-közepes kockázatú APL-ben szenvedő beteg bevonásával, melynek során a csupa-*transz*-retinsavval (all-*trans*-retinoic acid, ATRA) kombinációban alkalmazott TRISENOX és az ATRA + kemoterápia (például idarubicin és mitoxantron) kombináció hatásosságát és biztonságosságát hasonlították össze (APL0406 vizsgálat). A t(15;17) transzlokáció vagy a PML-RAR<sub>alfa</sub> RT-PCR módszerrel kimutatott jelenléte vagy a leukaemiás sejtekben található nuclearis eloszlású mikrogranuláris PML alapján igazolt, újonnan diagnosztizált APL-ben szenvedő betegeket vontak be. A transzlokációk különböző változatait, például t(11; 17) (PLZF/RAR<sub>alfa</sub>) transzlokációt hordozó betegekre vonatkozóan nincsenek rendelkezésre álló adatok. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknél jelentős arhythmiai, EKG-eltérések (veszélyes hosszú-QT-szindróma, a kórelőzményben szereplő vagy aktuálisan fennálló, jelentős kamrai vagy pitvari tachyarrhythmia, klinikailag jelentős nyugalmi bradycardia (< 50 ütés/perc), 450 milliszekundumot meghaladó QTc-intervallum a szűrőkor készített EKG-n, jobb Tawara-szár blokk és bal anterior hemiblokk együtt, bifascicularis blokk), illetve neuropathia állt fent. Az ATRA + TRISENOX kezelési csoportban a betegek orális ATRA-t kaptak napi 45 mg/m<sup>2</sup>-es adagban, valamint *iv.* TRISENOX-ot napi 0,15 mg/ttkg-os adagban, amíg teljes remisszió nem következett be. A konszolidáció alatt az ATRA-t ugyanilyen adagban alkalmazták 2 hetes kezelési, majd 2 hetes kezelésmentes időszakokból álló ciklusokban, összesen 7 cikluson át, a TRISENOX-ot pedig szintén ugyanilyen adagban alkalmazták hetente 5 napon át 4 hetes kezelési, majd 4 hetes kezelésmentes időszakokból álló ciklusokban, összesen 4 cikluson át. Az ATRA + kemoterápia kezelési csoport betegei *iv.* idarubicint kaptak 12 mg/m<sup>2</sup> adagban a 2., 4., 6. és 8. napon, valamint orális ATRA-t 45 mg/m<sup>2</sup>-es adagban, amíg teljes remisszió nem következett be. A konszolidáció alatt a betegek idarubicint kaptak 5 mg/m<sup>2</sup>-es adagban az 1-4. napon és ATRA-t napi 45 mg/m<sup>2</sup>-es adagban 15 napon át, majd *iv.* mitoxantront 10 mg/m<sup>2</sup>-es adagban az 1-5. napon és ismét ATRA-t napi 45 mg/m<sup>2</sup>-es adagban 15 napon át, és végül idarubicin egyszeri, 12 mg/m<sup>2</sup>-es adagját és ATRA-t napi 45 mg/m<sup>2</sup>-es adagban 15 napon át. Mindegyik konszolidációs ciklust a hematológiai paraméterek előző ciklus utáni rendeződésekor kezdték, ami meghatározás szerint 1,5×10<sup>9</sup>/l feletti abszolút neutrophilszámot, valamint 100×10<sup>9</sup>/l feletti thrombocytaszámot jelentett. Az ATRA + kemoterápia kezelési csoport betegei fenntartó kezelést is kaptak legfeljebb 2 éven át, ami napi 50 mg/m<sup>2</sup>-es adagban alkalmazott orális 6-merkaptopurinból, heti 15 mg/m<sup>2</sup>-es adagban alkalmazott intramuscularis metotrexátból, valamint napi 45 mg/m<sup>2</sup>-es adagban, 3 havonta 15 napon át alkalmazott ATRA-ból állt.

A fő hatásossági eredmények összefoglalása alább, a 3. táblázatban található.

3. táblázat

Végpont	ATRA + TRISENOX (n = 77) [%]	ATRA + kemoterápia (n = 79) [%]	Konfidencia -intervallum (CI)	p-érték
2 éves eseménymentes túlélés (event-free survival, EFS)	97	86	95% CI a különbségre, 2-22 százalékpont	p < 0,001 a „nem rosszabb, mint” eredményre  p = 0,02 a „jobb, mint” eredményre az ATRA+TRISENOX javára
Hematológiai teljes remisszió (hematologic complete remission, (HCR))	100	95		p = 0,12
2 éves összesített túlélés (overall survival, OS)	99	91		p = 0,02
2 éves betegségmentes túlélés (disease-free survival, DFS)	97	90		p = 0,11
2 éves kumulatív relapszusincidencia (cumulative incidence of relapse, CIR)	1	6		p = 0,24

APL = akut promyelocytás leukaemia; ATRA = csupa-transz-retinsav (all-trans-retinoic acid)

#### Relapszusban lévő/refrakter APL

A TRISENOX-ot olyan 52 APL-ben szenvedő beteg esetében vizsgálták, akiket a korábbiakban antraciklinnel és retinoiddal kezeltek, két nyílt, egy ágon zajló, nem összehasonlító vizsgálatban. Az egyik vizsgálat egy egycentrumos klinikai vizsgálat volt (n=12), a másik egy többcentrumos, 9 intézmény bevonásával megvalósult vizsgálat (n=40). Az első vizsgálatban résztvevő betegek a TRISENOX közepes dózisát (0,16 mg/ttkg/nap) kapták (0,06-0,20 mg/ttkg/nap dózistartományban); a többcentrumos vizsgálatban résztvevő betegek pedig fix 0,15 mg/ttkg/nap dózist. A TRISENOX-ot 1-2 óra alatt intravénás kezelésként alkalmazták mindaddig, amíg a csontvelőből el nem tűntek a leukaemiás sejtek, maximálisan 60 napig. A teljes remissziót mutató betegek további 25 TRISENOX-dózist kaptak konszolidációs terápiaként egy 5-hetes időszak alatt. A konszolidációs terápia az egy intézményben zajló vizsgálatban megvalósult kezdeti terápia után 6 héttel (tartomány: 3–8), a többcentrumos vizsgálatban pedig 4 hét elteltével (tartomány: 3–6) kezdődött. A teljes remisszió (CR – complete remission) a meghatározás szerint azt jelentette, hogy a csontvelőből teljesen eltűntek a látható leukaemiás sejtek és a periférián egészséges vérlemezkék és fehérvérsejtek voltak találhatóak.

Az egycentrumos vizsgálatban a betegek 1–6 korábbi terápiás beavatkozást követően estek vissza, 2 betegnél a visszaesés az őssejt transzplantáció után következett be. A többcentrumos vizsgálatban a betegek 1–4 korábbi terápiás beavatkozás után estek vissza, 5 betegnél a visszaesés az őssejt transzplantáció után következett be. Az egycentrumos vizsgálatban a betegek átlagéletkora 33 év volt (életkori tartomány 9–75 év). A többcentrumos vizsgálatban az átlagéletkor 40 év volt (életkori tartomány 5–73 év).

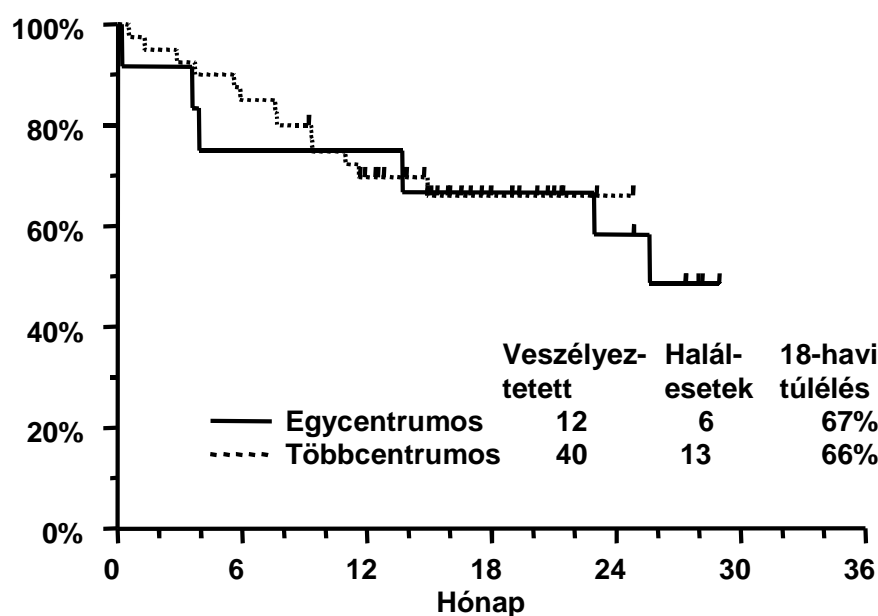
Az eredményeket a következő, 4. táblázat foglalja össze.

4. táblázat

	Egycentrumos vizsgálat n = 12	Többcentrumos vizsgálat n = 40
TRISENOX dózis, mg/ttkg/nap (középérték, tartomány)	0,16 (0,06 – 0,20)	0,15
Teljes remisszió	11 (92%)	34 (85%)
A csontvelő-remisszióig eltelt idő (középérték)	32 nap	35 nap
A CR-ig eltelt idő (középérték)	54 nap	59 nap
18 hónapos túlélés	67%	66%

Az egy intézményben végrehajtott vizsgálatban két gyermekgyógyászati beteg vett részt (< 18 éves életkor), mindkettejüknél sikerült teljes remissziót (CR) elérni. A többcentrumos vizsgálatban 5 gyermekgyógyászati beteg vett részt (< 18 éves életkor), akik közül háromnál sikerült teljes remissziót (CR) elérni. 5 évesnél fiatalabb gyermekeket nem kezeltek.

A konszolidációt követő utánkövetéses kezelésben az egycentrumos vizsgálatban 7 beteg, a többcentrumos vizsgálatban 18 beteg vett részt a további TRISENOX-szal folytatott fenntartó terápiában. Az egycentrumos vizsgálatból 3 beteg, a többcentrumos vizsgálatból 15 beteg esetében végeztek összejt transzplantációt a TRISENOX-kezelés befejeztével. A Kaplan–Meier teljes remisszió (CR) időtartamának középértéke az egycentrumos vizsgálatban 14 hónap volt, a többcentrumos vizsgálatban ezt nem érték el. Az utolsó utánkövetésnél az egycentrumos vizsgálatban 12 betegből 6 volt életben a 28 hónapos átlagos utánkövetés alkalmával (tartomány 25–29). A többcentrumos vizsgálatban 40 betegből 27 volt életben a 16 hónapos átlagos utánkövetésnél (tartomány 9–25). A 18 hónapos túlélés Kaplan–Meier becslése az egyes vizsgálatokra vonatkozóan az alábbiakban látható:



A normál genotípusra való konverzió citogenetikus megerősítése és a PML/RAR<sub>alfa</sub> normál genotípusra való konverziójában a reverz transzkriptáz-polimeráz láncreakció (RT-PCR) detektálást az alábbi, 5. táblázat mutatja be.

## Citogenetika a TRISENOX-kezelést követően

5. táblázat

	<b>Egycentrumos próbavizsgálat CR-t elérők száma: n = 11</b>	<b>Többcentrumos vizsgálat CR-t elérők száma: n = 34</b>
Konvencionális citogenetika [t(15;17)] <b>Hiányzik</b>	8 (73%)	31 (91%)
<b>Megtalálható</b>	1 (9%)	0%
<b>Nem értékelhető</b>	2 (18%)	3 (9%)
RT-PCR a PML/RAR <sub>alfa</sub> -nál <b>Negatív</b>	8 (73%)	27 (79%)
<b>Pozitív</b>	3 (27%)	4 (12%)
<b>Nem értékelhető</b>	0	3 (9%)

A válaszok megfigyelhetők voltak valamennyi vizsgált korcsoportban a 6–75 éves tartományban. A válaszarány mértéke hasonló volt mindkét nem esetében. Nincsenek tapasztalatok a TRISENOX hatását illetően a t(11; 17) és t(5; 17) kromoszóma transzlokációt tartalmazó APL variánsal kapcsolatban.

### Gyermekek és serdülők

Gyermekek és serdülők esetében a tapasztalat korlátozott. Hét 18 évesnél fiatalabb (5-16 éves tartományban) gyermeket és serdülőt kezeltek TRISENOX-szal az ajánlott 0,15 mg/ttkg/nap adagban. Öt betegnél értek el teljes remissziót (lásd 4.2 pont).

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az arzén-trioxid szervesetlen liofilizált formájából oldatot készítve azonnal a hidrolízis termék, az arzénessav (As<sup>III</sup>) képződik. Az As<sup>III</sup> az arzén-trioxid farmakológiailag aktív formája.

### Eloszlás

Az As<sup>III</sup> eloszlási térfogata (V<sub>d</sub>) nagy (> 400 l), ami jelentős szöveti eloszlásra utal, elhanyagolható fehérjekötődés mellett. A V<sub>d</sub> függ a testtömegetől, a testtömeg növekedésével növekszik. Az arzén főleg a májban, a vesében és a szívben akkumulálódik, kisebb mértékben a tüdőben, a hajban és a körmökben.

### Biotranszformáció

Az arzén-trioxid metabolizmusa elsősorban a májban zajlik, az arzénessav (As<sup>III</sup>) – az arzén-trioxid aktív formájának – arzénsavvá (As<sup>V</sup>) történő oxidációjával, valamint metiltranszferázokkal monometil-arzénsavvá (MMA<sup>V</sup>) és dimetil-arzénsavvá (DMA<sup>V</sup>) történő oxidatív metilációval. Az ötértékű metabolitok, a MMA<sup>V</sup> és a DMA<sup>V</sup> lassan jelennek meg a plazmában (kb. 10-24 órával az arzén-trioxid első alkalmazása után), de többszöri adagolás után hosszabb felezési idejük miatt nagyobb mértékben akkumulálódnak, mint az As<sup>III</sup>. E metabolitok akkumulációjának mértéke az adagolási rendtől függ. Az akkumuláció többszöri adagok után megközelítőleg 1,4-8-szor magasabb, mint az egyszeri adag alkalmazását követően. Az As<sup>V</sup> viszonylag alacsony koncentrációban van jelen a plazmában.

Emberi máj mikroszómákkal végzett *in vitro* enzimátikus vizsgálatok azt mutatták, hogy az arzén-trioxid nem gátolja a főbb citokróm P450 enzimek, mint például az 1A2, a 2A6, a 2B6, a 2C8, a 2C9, a 2C19, a 2D6, a 2E1, a 3A4/5 és a 4A9/11 szubsztrátjait. Azok az anyagok, amelyek ezeknek a P450 enzimeknek a szubsztrátjai, várhatóan nem lépnek kölcsönhatásba a TRISENOX-szal.

### Elimináció

Az alkalmazott TRISENOX-adag kb. 15%-a változatlan As<sup>III</sup> formájában ürül a vizelettel. Az As<sup>III</sup> metilált metabolitjai (MMA<sup>V</sup>, DMA<sup>V</sup>) elsősorban a vizelettel ürülnek. Az As<sup>III</sup> plazmakoncentrációja a plazma csúcskoncentrációról 10-14 óra terminális eliminációs felezési idővel bifázisosan csökken. Az As<sup>III</sup> teljes clearance-e a 7-32 mg egyszeri dózistartományban (0,15 mg/ttkg adagban alkalmazva)

49 l/óra, a renalis clearance 9 l/óra. A clearance független a beteg testtömegétől és a vizsgált dózistartományon belül az alkalmazott dózistól. A MMA<sup>V</sup> és DMA<sup>V</sup> metabolitok átlagos becsült terminális felezési ideje sorrendben 32 óra, illetve 70 óra.

#### Vesekárosodás

Az As<sup>III</sup> plazma clearance-e enyhe fokú vesekárosodásban (kreatinin-clearance 50-80 ml/perc) és közepes súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance 30-49 ml/perc) szenvedő betegek esetén változatlan. Az As<sup>III</sup> plazma clearance-e súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance kisebb mint 30 ml/perc) szenvedő betegek esetében 40%-kal alacsonyabb volt, mint a normál vesefunkciójú betegeknél (lásd 4.4 pont).

A szisztémás MMA<sup>V</sup> és DMA<sup>V</sup> -expozíció vesekárosodásban szenvedő betegek esetében magasabbnak bizonyult; ennek klinikai következményei nem ismertek, de nem tapasztaltak fokozott toxicitást.

#### Májkárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő hepatocellularis carcinomás betegek farmakológiai adatai arra utalnak, hogy az As<sup>III</sup> vagy az As<sup>V</sup> heti kétszeri infúzió esetén nem akkumulálódik. A dózis-normalizált (/mg dózis) AUC alapján értékelve a májfunkció csökkenésével párhuzamosan nem észlelhető az As<sup>III</sup>, As<sup>V</sup>, MMA<sup>V</sup> és DMA<sup>V</sup> szisztémás expozíciójának növekedésére utaló egyértelmű tendencia.

#### Linearitás/nem-linearitás

A teljes 7-32 mg egyszeri dózistartományban (0,15 mg/ttkg adagban alkalmazva) a szisztémás expozíció (AUC) lineárisnak tűnik. Az As<sup>III</sup> plazma csúcskoncentrációról történő csökkenése bifázisosan történik, és egy kezdeti, gyors eloszlási fázist követő lassú terminális eliminációs fázissal jellemezhető. A naponta (n = 6) vagy hetente kétszer (n = 3) adott 0,15 mg/ttkg-os adagok alkalmazása után az As<sup>III</sup> kb. kétszeres akkumulációját figyelték meg az egyszeri infúzióhoz képest. Ez az akkumuláció kissé nagyobb mértékű, mint ami az egyszeri adag adásával kapcsolatos eredményekből várható volt.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Néhány, az arzén-trioxiddal végzett reprodukciós toxicitásra vonatkozó állatkísérlet embriotoxicitást és teratogenitást jelzett (neurális cső defektusai, anophthalmia és microphthalmia) az ajánlott klinikai dózis 1–10-szeresének alkalmazása mellett (mg/m<sup>2</sup>). Termékenységi vizsgálatokat nem végeztek a TRISENOX-szal. Az arzénvegyületek kromoszómaaberrációt és *in vitro* és *in vivo* az emlőssejtek morfológiai transzformációját eredményezik. Az arzén-trioxiddal nem végeztek előírásos karcinogenitási vizsgálatokat. Az arzén-trioxidról és más szerves arzénvegyületekről ismert, hogy humán karcinogén vegyületek.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Nátrium-hidroxid  
Sósav (a pH beállításához)  
Injekcióhoz való víz

### **6.2 Inkompatibilitások**

Inkompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.



### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

#### TRISENOX 1 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

4 év.

#### TRISENOX 2 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

4 év.

Intravénás oldatokkal történő hígítást követően a TRISENOX 15–30 °C-on 24 órán át, hűtve (2-8 °C-on) pedig 72 órán át kémiai és fizikailag stabil. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha felhasználása nem azonnal történik, a felhasználásig eltelő tárolási időért és a felhasználást megelőző tárolás körülményeiért a felhasználó a felelős, ami normális esetben 2-8 °C-on nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve, ha a hígítás ellenőrzött és igazoltan aszeptikus feltételek között történik.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

#### TRISENOX 1 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

10 ml koncentrátumot tartalmazó, I-es típusú boroszilikát üveg ampulla.

10 ampullát tartalmaz dobozonként.

#### TRISENOX 2 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

6 ml koncentrátum színtelen, I. típusú, boroszilikát injekciós üvegben (műanyag védőfóliával ellátott), klórbutil gumidugóval (FluroTec bevonatú dugó) és rollnizott alumínium kupakkal és lepattintható fehér műanyag lappal lezárva.

10 injekciós üveget tartalmaz dobozonként.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

#### A TRISENOX elkészítése

A TRISENOX előkészítése során mindvégig szigorúan be kell tartani az aszeptikus eljárást, mivel tartósítószer nem tartalmaz.

Közvetlenül az ampullából vagy az injekciós üvegből történő felszívást követően a TRISENOX-ot 100–250 ml 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatos injekcióval vagy 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval kell hígítani.

A TRISENOX más gyógyszerekkel nem keverhető, ugyanazon az infúziós szereléken keresztül nem alkalmazható.

A hígított oldatnak tisztának és színtelennek kell lennie. Alkalmazás előtt minden parenterális oldatot szemrevételezni kell, hogy nem tartalmaz-e részecskéket vagy nem mutat-e elszíneződést. Ne használja a készítményt, ha idegen részecskék vannak jelen benne.

### A megfelelő megsemmisítési eljárás

A TRISENOX kizárólag egyszeri felhasználásra szolgál, és az egyes ampullák vagy injekciós üvegek fel nem használt részét megfelelőképpen meg kell semmisíteni. A fel nem használt részt nem szabad későbbi alkalmazásra félretenni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, a készítménnyel kapcsolatba kerülő bármilyen tárgy, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Hollandia

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

TRISENOX 1 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz  
EU/1/02/204/001

TRISENOX 2 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz  
EU/1/02/204/002

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2002. március 05.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2007. március 05.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

### A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Almac Pharma Services Limited,  
Almac House,  
20 Seagoe Industrial Estate,  
Craigavon,  
BT63 5QD,  
Egyesült Királyság

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

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

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

TRISENOX 1 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz  
arzén-trioxid

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 ml koncentrátum 1 mg arzén-trioxidot tartalmaz.  
10 ml-es ampullánként 10 mg arzén-trioxidot tartalmaz.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-hidroxid, sósav, injekcióhoz való víz

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

10 db ampulla

10 mg/10 ml

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra hígítás után

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus, óvatosan kezelendő!

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

A felhígított készítmény eltarthatóságát illetően olvassa el az alkalmazási előírást.



**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Hollandia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/02/204/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ - 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**AMPULLA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

**TRISENOX** 1 mg/ml steril koncentrátum  
arzén-trioxid  
iv. alkalmazásra hígítás után

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

10 mg/10 ml

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ A 2 mg/ML-ES INJEKCIÓS ÜVEGHEZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

TRISENOX 2 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz  
arzén-trioxid

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 ml koncentrátum 2 mg arzén-trioxidot tartalmaz.  
6 ml-es injekciós üvegenként 12 mg arzén-trioxidot tartalmaz.

**ÚJ KONCENTRÁCIÓ**

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-hidroxid, sósav, injekcióhoz való víz

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

10 db injekciós üveg  
12 mg/6 ml



#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra hígítás után

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus, óvatosan kezelendő!

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

A felhígított készítmény eltarthatóságát illetően olvassa el az alkalmazási előírást.

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK****10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Hollandia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/02/204/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ - 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INJEKCIÓS ÜVEG, 2 mg/ML**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

TRISENOX 2 mg/ml steril koncentrátum  
arzén-trioxid  
iv. alkalmazásra hígítás után

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

12 mg/6 ml

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**ÚJ KONCENTRÁCIÓ**

Citotoxikus

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### TRISENOX 1 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz arzén-trioxid

**Mielőtt beadják Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a TRISENOX és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a TRISENOX beadása előtt
3. Hogyan adják be a TRISENOX-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a TRISENOX-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer a TRISENOX és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A TRISENOX-ot újonnan diagnosztizált, alacsony-közepes kockázatú akut promielocitás leukémiában (APL) szenvedő felnőtt betegek, valamint olyan felnőtt betegek esetében alkalmazható, akiknél a betegség más terápiára nem reagált. Az APL a mieloid leukémia egy olyan különleges típusa, melyben a normálistól eltérő fehérvérsejtek keletkeznek, és rendellenes vérzés és véraláfutások lépnek fel.

#### **2. Tudnivalók a TRISENOX beadása előtt**

A TRISENOX az akut leukémia kezelésében gyakorlott orvos felügyelete mellett adható be.

#### **Nem kaphatja a TRISENOX-ot**

Ha allergiás az arzén-trioxidra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

#### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Mielőtt beadják Önnek TRISENOX-ot, beszéljen a kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha

- károsodott a veseműködése;
- bármilyen májbetegsége van.

Kezelőorvosa a következő óvintézkedéseket fogja megtenni:

- Vizsgálatokat fognak elvégezni, hogy az Ön vérében a TRISENOX első adagjának beadása előtt ellenőrizzék a kálium, a magnézium, a kalcium és a kreatinin mennyiségét.
- Az első adag beadása előtt az Ön szívének elektromos működéséről felvételt kell készíteni (elektrokardiogram, EKG).
- A TRISENOX-kezelés ideje alatt ismételten vérvizsgálatokat (kálium, kalcium, magnézium és májműködés) kell végezni.
- Ezen túlmenően, hetente kétszer elektrokardiográfiás vizsgálatot is kell készíteni.

- Amennyiben Önnél fennáll a kockázata annak, hogy bizonyos típusú szívritmuszavar következzen be (pl. *torsade de pointes* vagy QTc-távolság-megnyúlás), szív működését folyamatosan ellenőrizni kell.
- Kezelőorvosa ellenőrizheti az Ön egészségi állapotát a kezelés alatt és után, mivel a TRISENOX hatóanyaga, az arzén-trioxid egyéb daganatos betegségeket okozhat. Valahányszor a kezelőorvosánál jár, be kell számolnia minden új vagy szokatlan tünetről és állapotról.
- Ellenőrzi az Ön szellemi- és mozgásképeségeit, amennyiben Önnél fennáll a B<sub>1</sub>-vitamin-hiány kockázata.

### **Gyermekek és serdülők**

A TRISENOX 18 év alatti gyermekek és serdülők számára nem ajánlott.

### **Egyéb gyógyszerek és a TRISENOX**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Különösen fontos, hogy tájékoztassa a kezelőorvosát,

- ha olyan gyógyszereket szed, amelyek megváltoztathatják szívritmusát. Ide tartoznak a következő típusok:
  - bizonyos típusú antiaritmiás gyógyszerek (a rendszertelen szívverés kezelésére használt gyógyszerek, pl. kinidin, amiodaron, szotalol, dofetilid);
  - pszichózis kezelésére szolgáló gyógyszerek (a valóságtól való elszakadás kezelésére, pl. tioridazin);
  - depresszió kezelésére szolgáló gyógyszerek (pl. amitriptilin);
  - bizonyos típusú, bakteriális fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek (pl. eritromicin és sparfloxacín);
  - bizonyos antihisztaminoknak nevezett, a szénanátha és ahhoz hasonló allergiás állapotok kezelésére szolgáló gyógyszerek (pl. terfenadin és asztemizol);
  - bármilyen gyógyszer, ami csökkentheti vérben a magnézium- vagy a káliumszintet (pl. amfotericin B);
  - ciszaprid (bizonyos gyomorproblémák enyhítésére használt gyógyszer).
 Ezeknek a gyógyszereknek a szívritmusra gyakorolt hatását a TRISENOX ronthatja. Kezelőorvosát minden Ön által szedett gyógyszerről tájékoztatnia kell.
- ha jelenleg vagy nemrégiben olyan gyógyszert szed vagy szedett, amely érintheti a májat. Ha nem biztos benne, mutassa meg az üveget vagy a dobozt kezelőorvosának.

### **A TRISENOX egyidejű alkalmazása étellel és itallal**

A TRISENOX alkalmazásának ideje alatt nincsenek étellel és itallal kapcsolatos korlátozások.

### **Terhesség**

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A TRISENOX károsíthatja a fejlődő magzatot, ha azt terhes nők alkalmazzák.

Ha teherbe eshet, hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a TRISENOX-kezelés ideje alatt, és a kezelés befejezését követő 6 hónapig.

Ha Ön terhes, vagy a TRISENOX-kezelés alatt esik teherbe, beszéljen a kezelőorvosával.

A férfiaknak is hatékony fogamzásgátlásról kell gondoskodniuk és fel kell hívni a figyelmüket arra, hogy ne vállaljanak gyermeket a TRISENOX-kezelés ideje alatt és a kezelés befejezését követő 3 hónapig.

### **Szoptatás**

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. A TRISENOX-ban található arzén átjut az anyatejbe.



Mivel a TRISENOX a szoptatott csecsemőknek árthat, a TRISENOX-kezelés alatt, és az utolsó adagot követő két hétig ne szoptasson.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A TRISENOX várhatóan nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Amennyiben rossz a közérzete vagy rosszul van a TRISENOX beadása után, várjon addig, amíg a tünetei elmúlnak, mielőtt gépjárművet vezetne vagy gépeket kezelne.

### **A TRISENOX nátriumot tartalmaz**

A Trisenox kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) per adag nátriumot tartalmaz. Ez azt jelenti, hogy a gyógyszer gyakorlatilag nátriummentes.

## **3. Hogyan adják be a TRISENOX-ot?**

### **A kezelés időtartama és gyakorisága**

#### Újonnan diagnosztizált akut promielocitás leukémiában szenvedő betegek

Kezelőorvosa napi egyszeri infúzióban adja be a TRISENOX-ot. Az első kezelési ciklusban minden nap kapja majd a kezelést legfeljebb 60 napig, vagy addig, ameddig a kezelőorvosa a betegsége javulását nem észleli. Amennyiben betegsége reagál a TRISENOX-kezelésre, 4 további kezelési ciklus következik. Mindegyik ciklus 20 dózisból áll, ami egy hetente 5 napon át tartó kezelést (majd 2 nap szünetet) jelent 4 héten át, amit majd 4 hét szünet követ. Kezelőorvosa határozza meg, hogy pontosan mennyi ideig kell folytatni a TRISENOX-kezelést.

#### Akut promielocitás leukémiában szenvedő betegek, akiknél a betegség nem reagált egyéb terápiákra

Kezelőorvosa TRISENOX-ot fog adni Önnek naponta egyszer, infúzió formájában. Az első kezelési ciklusban minden nap részesülhet kezelésben legfeljebb 50 napig, vagy amíg a kezelőorvosa a betegsége javulását nem állapítja meg. Ha betegsége reagál a TRISENOX-ra, 25 dózisból álló további kezelési ciklus következik, ami egy hetente 5 napon át tartó kezelést jelent 5 héten át (amit majd 2 nap szünet követ). Kezelőorvosa határozza meg, hogy pontosan mennyi ideig kell folytatni a TRISENOX-kezelést.

### **Az alkalmazás módja**

A TRISENOX-ot glükózt vagy nátrium-kloridot tartalmazó oldattal kell hígítani.

A TRISENOX-ot általában orvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja beadni. A készítményt vénába bekötött cseppinfúzió formájában fogja megkapni 1–2 óra alatt, de az infúzió beadása tovább is tarthat, ha olyan mellékhatásokat észlel, mint a bőr kipirulása és a szédülés.

A TRISENOX más gyógyszerekkel nem keverhető, és ugyanazon az infúziós szereléken keresztül, melyet más gyógyszerhez használtak, nem adható be.

### **Mi történik, ha kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember az előírtnál több TRISENOX-ot ad be Önnek**

Önnél görcsök, izomgyengeség és zavartság léphet fel. Ha ez bekövetkezik, a TRISENOX-szal folytatott kezelést azonnal le kell állítani, és a kezelőorvosa kezelni fogja az arzén túladagolást.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

**Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha az alábbi mellékhatásokat észleli, mivel ezek a differenciálódási szindrómának nevezett súlyos állapot tünetei lehetnek, ami végzetes lehet:**

- légszomj;
- köhögés;
- mellkasi fájdalom;
- láz

**Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha az alábbi mellékhatások közül egyet vagy többet észlel, mivel ezek allergiás reakció tünetei lehetnek:**

- légszomj;
- láz;
- hirtelen testtömeg-gyarapodás;
- vízvisszatartás;
- ájulás;
- erős szívdobogásérzés a mellkasban (palpitáció).

A TRISENOX-szal folytatott kezelés során az alábbi reakciókat tapasztalhatja:

*Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet):*

- fáradtságérzés (kimerültség), fájdalom, láz, fejfájás;
- hányinger, hányás, hasmenés;
- szédülés, izomfájdalom, zsibbadás vagy bizsergés;
- bőrkkiütés vagy viszketés, emelkedett vércukorszint, ödéma (folyadék-többlet okozta duzzanat);
- légszomj, szapora szívverés, rendellenes EKG;
- csökkent kálium- vagy magnéziumszint a vérben, kóros májfunkciós vizsgálati eredmények, beleértve a vér magas bilirubin- vagy gamma-glutamil-transzferáz szintjét.

*Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):*

- vesejtek számának csökkenése (vérlemezkek, vörösvértestek és/vagy fehérvérsejtek), emelkedett fehérvérsejtszám;
- hidegrázás, testsúlynövekedés;
- fertőzés és alacsony fehérvérsejtszám okozta láz, övsömör (herpesz zoster) fertőzés;
- mellkasi fájdalom, tüdővérzés, hipoxia (alacsony oxigénszint), folyadék felgyülemzése a szív vagy a tüdő körül, alacsony vérnyomás, szívritmuszavar;
- görcs, ízületi vagy csontfájdalom, érgyulladás;
- emelkedett nátrium- vagy magnéziumszint, ketonok a vérben vagy vizeletben (ketoacidózis), kóros vesefunkciós vizsgálati eredmények, veseelégtelenség;
- gyomorfájás (hasi fájdalom);
- bőrpír, arcduzzanat, homályos látás.

*Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):*

- tüdőfertőzés, fertőzés a vérben;
- tüdőgyulladás, ami mellkasi fájdalmat, légszomjat okoz, szívelégtelenség;
- kiszáradás, zavart tudatállapot;
- változatos formában jelentkező agyi betegség (enkefalopátia, Wernicke-enkefalopátia), amely a kar és a láb mozgásának nehézségei, beszédzavarok és zavartság formájában mutatkozhat meg.

**Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a TRISENOX-ot tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az ampulla címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Ha a hígítást követően a készítményt nem használják fel azonnal, akkor az Ön kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember felelős a felhasználásig eltelő időért és a tárolási körülményekért, amely általában 2 és 8 °C között 24 óránál nem lehet hosszabb, kivéve, ha a hígítás steril környezetben történt.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha az oldatban idegen részecske jelenlétét észleli, vagy az oldat elszíneződött.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a TRISENOX?**

- A készítmény hatóanyaga az arzén-trioxid. 1 ml koncentrátum 1 mg arzén-trioxidot tartalmaz. 10 ml-es ampullánként 10 mg arzén-trioxidot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: nátrium-hidroxid, sósav és injekcióhoz való víz. Lásd a 2. pont „A TRISENOX nátriumot tartalmaz” című részét.

### **Milyen a TRISENOX külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

- A TRISENOX egy koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum). A TRISENOX koncentrált, tiszta, színtelen vizes oldat üvegampullában.
- 10 db egyszerhasználatos üvegampullát tartalmaz dobozonként.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

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

### **Gyártó**

Almac Pharma Services Limited, Almac House, 20 Seagoe Industrial Estate, Craigavon, BT63 5QD, Egyesült Királyság

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

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ/HH}**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezeléseikre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.

---

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak:

**A TRISENOX ELŐKÉSZÍTÉSE SORÁN MINDVÉGIG SZIGORÚAN BE KELL TARTANI AZ ASZEPTIKUS ELJÁRÁST, MIVEL TARTÓSÍTÓSZERT NEM TARTALMAZ.**

#### **A TRISENOX hígítása**

A TRISENOX-ot a beadás előtt hígítani kell!

Az arzén-trioxid kezelését és hígítását képzett, megfelelő védőruhát viselő személyzet végezheti.

Az ampulla felbontása: Tartsa a TRISENOX ampullát maga előtt, a színes ponttal felfelé. Rázza vagy ütögesse meg az ampullát, hogy a tetejében lévő valamennyi folyadék az ampulla testbe folyjon, majd nyomja a hüvelykujját a színes ponthoz, és törje el az ampulla nyakát, miközben a másik kezével erősen fogja az ampulla testét.

Hígítás: Óvatosan helyezze be a fecskendő tűjét az ampullába, és szívja fel a teljes tartalmát.

A TRISENOX-ot ezt követően azonnal fel kell hígítani 100-250 ml, 50 mg/ml-es (5%-os) glükóz oldatos injekcióval vagy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval.

Az egyes ampullák megmaradt tartalmát megfelelőképpen kell megsemmisíteni. A fel nem használt részt nem szabad későbbi alkalmazásra félretenni.

#### **A TRISENOX alkalmazása**

A TRISENOX kizárólag egyszeri alkalmazásra való. Más gyógyszerekkel nem keverhető, más gyógyszerhez használt infúziós szereléssel nem adható.

A TRISENOX-ot intravénásan 1–2 óra alatt kell beadni. Az infúzió időtartama legfeljebb 4 órára hosszabbítható meg abban az esetben, ha vazomotoros reakció jelentkezik. Centrális vénás katéter nem szükséges.

A hígított oldatnak átlátszónak és színtelennek kell lennie. Alkalmazás előtt minden parenterális oldatot szemrevételezni kell, hogy nem tartalmaz-e részecskéket vagy nem mutat-e elszíneződést. Ne használja a készítményt, ha idegen anyagrészek vannak benne.

Intravénás oldatokkal történő hígítást követően a TRISENOX 15–30 °C-on 24 órán át, hűtve (2-8 °C-on) pedig 72 órán át kémiai és fizikai stabil. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha felhasználása nem azonnal történik, a felhasználásig eltelő tárolási időért és a felhasználást megelőző tárolás körülményeiért a felhasználó a felelős, ami normális esetben 2-8 °C-on nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve, ha a hígítás ellenőrzött és igazoltan aszeptikus feltételek között történik.

#### **A megfelelő megsemmisítési eljárás**

Bármely fel nem használt készítmény, a készítménnyel kapcsolatba kerülő bármilyen tárgy, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### TRISENOX 2 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz arzén-trioxid

**Mielőtt beadják Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a TRISENOX és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a TRISENOX beadása előtt
3. Hogyan adják be a TRISENOX-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a TRISENOX-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer a TRISENOX és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A TRISENOX-ot újonnan diagnosztizált, alacsony-közepes kockázatú akut promielocitás leukémiában (APL) szenvedő felnőtt betegek, valamint olyan felnőtt betegek esetében alkalmazható, akiknél a betegség más terápiára nem reagált. Az APL a mieloid leukémia egy olyan különleges típusa, melyben a normálistól eltérő fehérvérsejtek keletkeznek és rendellenes vérzés és véraláfutások lépnek fel.

#### **2. Tudnivalók a TRISENOX beadása előtt**

A TRISENOX az akut leukémia kezelésében gyakorlott orvos felügyelete mellett adható be.

#### **Nem kaphatja a TRISENOX-ot**

Ha allergiás az arzén-trioxidra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

#### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Mielőtt beadják Önnek TRISENOX-ot, beszéljen a kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha

- károsodott a veseműködése;
- bármilyen májbetegsége van.

Kezelőorvosa a következő óvintézkedéseket fogja megtenni:

- Vizsgálatokat fognak elvégezni, hogy az Ön vérében a TRISENOX első adagjának beadása előtt ellenőrizzék a kálium, a magnézium, a kalcium és kreatinin mennyiségét.
- Az első adag beadása előtt az Ön szívének elektromos működéséről felvételt kell készíteni (elektrokardiogram, EKG).
- A TRISENOX-kezelés ideje alatt ismételten vérvizsgálatokat (kálium, kalcium, magnézium és májműködés) kell végezni.
- Ezen túlmenően, hetente kétszer elektrokardiográfiás vizsgálatot is kell készíteni.

- Amennyiben Önnél fennáll a kockázata annak, hogy bizonyos típusú szívritmuszavar következzen be (pl. *torsade de pointes* vagy QTc-távolság-megnyúlás), szív működését folyamatosan ellenőrizni kell.
- Kezelőorvosa ellenőrizheti az Ön egészségi állapotát a kezelés alatt és után, mivel a TRISENOX hatóanyaga, az arzén-trioxid egyéb daganatos betegségeket okozhat. Valahányszor a kezelőorvosánál jár, be kell számolnia minden új vagy szokatlan tünetről és állapotról.
- Ellenőrzi az Ön szellemi- és mozgásképeségeit, amennyiben Önnél fennáll a B<sub>1</sub>-vitamin-hiány kockázata.

### **Gyermekek és serdülők**

A TRISENOX 18 év alatti gyermekek és serdülők számára nem ajánlott.

### **Egyéb gyógyszerek és a TRISENOX**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Különösen fontos, hogy tájékoztassa a kezelőorvosát,

- ha olyan gyógyszereket szed, amelyek megváltoztathatják szívritmusát. Ide tartoznak a következő típusok:
  - bizonyos típusú antiaritmiás gyógyszerek (a rendszertelen szívverés kezelésére használt gyógyszerek, pl. kinidin, amiodaron, szotalol, dofetilid);
  - pszichózis kezelésére szolgáló gyógyszerek (a valóságtól való elszakadás kezelésére, pl. tioridazin);
  - depresszió kezelésére szolgáló gyógyszerek (pl. amitriptilin);
  - bizonyos típusú, bakteriális fertőzés kezelésére szolgáló szerek (pl. eritromicin és sparfloracin);
  - bizonyos antihisztaminoknak nevezett, a szénanátha és ahhoz hasonló allergiás állapotok kezelésére szolgáló gyógyszerek (pl. terfenadin és aszemizol);
  - bármilyen gyógyszer, ami csökkentheti vérben a magnézium- vagy a káliumszintet (pl. amfotericin B);
  - ciszaprid (bizonyos gyomorproblémák enyhítésére használt gyógyszer).
 Ezeknek a gyógyszereknek a szívritmusra gyakorolt hatását a TRISENOX ronthatja. Kezelőorvosát minden Ön által szedett gyógyszerről tájékoztatnia kell.
- ha jelenleg vagy nemrégiben olyan gyógyszert szed vagy szedett, amely érintheti a májat. Ha nem biztos benne, mutassa meg az üveget vagy a dobozt kezelőorvosának.

### **A TRISENOX egyidejű alkalmazása étellel és itallal**

A TRISENOX alkalmazásának ideje alatt nincsenek étellel és itallal kapcsolatos korlátozások.

### **Terhesség**

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A TRISENOX károsíthatja a fejlődő magzatot, ha azt terhes nők alkalmazzák.

Ha teherbe eshet, hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a TRISENOX-kezelés ideje alatt, és a kezelés befejezését követő 6 hónapig.

Ha Ön terhes, vagy a TRISENOX-kezelés alatt esik teherbe, beszéljen a kezelőorvosával.

A férfiaknak is hatékony fogamzásgátlásról kell gondoskodniuk és fel kell hívni a figyelmüket arra, hogy ne vállaljanak gyermeket a TRISENOX-kezelés ideje alatt és a kezelés befejezését követő 3 hónapig.

### **Szoptatás**

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. A TRISENOX-ban található arzén átjut az anyatejbe.

Mivel a TRISENOX a szoptatott csecsemőknek árthat, a TRISENOX-kezelés alatt, és az utolsó adagot követő két hétig ne szoptasson.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A TRISENOX várhatóan nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Amennyiben rossz a közérzete vagy rosszul van a TRISENOX beadása után, várjon addig, amíg a tünetei elmúlnak, mielőtt gépjárművet vezetne vagy gépeket kezelne.

### **A TRISENOX nátriumot tartalmaz**

A Trisenox kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) per adag nátriumot tartalmaz. Ez azt jelenti, hogy a gyógyszer gyakorlatilag nátriummentes.

## **3. Hogyan adják be a TRISENOX-ot?**

### **A kezelés időtartama és gyakorisága**

#### Újonnan diagnosztizált akut promielocitás leukémiában szenvedő betegek

Kezelőorvosa napi egyszeri infúzióban adja be a TRISENOX-ot. Az első kezelési ciklusban minden nap kapja majd a kezelést legfeljebb 60 napig, vagy addig, ameddig a kezelőorvosa a betegsége javulását nem észleli. Amennyiben betegsége reagál a TRISENOX-kezelésre, 4 további kezelési ciklus következik. Mindegyik ciklus 20 dózisból áll, ami egy hetente 5 napon át tartó kezelést (majd 2 nap szünetet) jelent 4 héten át, amit majd 4 hét szünet követ. Kezelőorvosa határozza meg, hogy pontosan mennyi ideig kell folytatni a TRISENOX-kezelést.

#### Akut promielocitás leukémiában szenvedő betegek, akiknél a betegség nem reagált egyéb terápiákra

Kezelőorvosa TRISENOX-ot fog adni Önnek naponta egyszer, infúzió formájában. Az első kezelési ciklusban minden nap részesülhet kezelésben legfeljebb 50 napig, vagy amíg a kezelőorvosa a betegsége javulását nem állapítja meg. Ha betegsége reagál a TRISENOX-ra, 25 dózisból álló további kezelési ciklus következik, ami egy hetente 5 napon át tartó kezelést jelent 5 héten át (amit majd 2 nap szünet követ). Kezelőorvosa határozza meg, hogy pontosan mennyi ideig kell folytatni a TRISENOX-kezelést.

### **Az alkalmazás módja**

A TRISENOX-ot glükózt vagy nátrium-kloridot tartalmazó oldattal kell hígítani.

A TRISENOX-ot általában orvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja beadni. A készítményt vénába bekötött cseppinfúzió formájában fogja megkapni 1–2 óra alatt, de az infúzió beadása tovább is tarthat, ha olyan mellékhatásokat észlel, mint a bőr kipirulása és a szédülés.

A TRISENOX más gyógyszerekkel nem keverhető, és ugyanazon az infúziós szereléken keresztül, melyet más gyógyszerhez használtak, nem adható be.

### **Mi történik, ha kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember az előírtnál több TRISENOX-ot ad be Önnek**

Önnél görcsök, izomgyengeség és zavartság léphet fel. Ha ez bekövetkezik, a TRISENOX-szal folytatott kezelést azonnal le kell állítani, és a kezelőorvosa kezelni fogja az arzén túladagolást.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

**Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha az alábbi mellékhatásokat észleli, mivel ezek a differenciálódási szindrómának nevezett súlyos állapot tünetei lehetnek, ami végzetes lehet:**

- légszomj;
- köhögés;
- mellkasi fájdalom;
- láz

**Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha az alábbi mellékhatások közül egyet vagy többet észlel, mivel ezek allergiás reakció tünetei lehetnek:**

- légszomj;
- láz;
- hirtelen testtömeg-gyarapodás;
- vízvisszatartás;
- ájulás;
- erős szívdobogásérzés a mellkasban( palpitáció).

A TRISENOX-szal folytatott kezelés során az alábbi reakciókat tapasztalhatja:

*Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet):*

- fáradtságérzés (kimerültség), fájdalom, láz, fejfájás;
- hányinger, hányás, hasmenés;
- szédülés, izomfájdalom, zsibbadás vagy bizsergés;
- bőrkiütés vagy viszketés, emelkedett vércukorszint, ödéma (folyadék-többlet okozta duzzanat);
- légszomj, szapora szívverés, rendellenes EKG;
- csökkent kálium- vagy magnéziumszint a vérben, kóros májfunkciós vizsgálati eredmények, beleértve a vér magas bilirubin- vagy gamma-glutamil-transzferáz szintjét.

*Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):*

- vesejtek számának csökkenése (vérlemezkek, vörösvértestek és/vagy fehérvérsejtek), emelkedett fehérvérsejtszám;
- hidegrázás, testsúlynövekedés;
- fertőzés és alacsony fehérvérsejtszám okozta láz, övsömör (herpesz zoster) fertőzés;
- mellkasi fájdalom, tüdővérzés, hipoxia (alacsony oxigénszint), folyadék felgyülemzése a szív vagy a tüdő körül, alacsony vérnyomás, szívritmuszavar;
- görcs, ízületi vagy csontfájdalom, érgyulladás;
- emelkedett nátrium- vagy magnéziumszint, ketonok a vérben vagy vizeletben (ketoacidózis), kóros vesefunkciós vizsgálati eredmények, veseelégtelenség;
- gyomorfájás (hasi fájdalom);
- bőrpír, arcduzzanat, homályos látás.

*Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):*

- tüdőfertőzés, fertőzés a vérben;
- tüdőgyulladás, ami mellkasi fájdalmat, légszomjat okoz, szívelégtelenség;
- kiszáradás, zavart tudatállapot;
- változatos formában jelentkező agyi betegség (enkefalopátia, Wernicke-enkefalopátia), amely a kar és a láb mozgásának nehézségei, beszédzavarok és zavartság formájában mutatkozhat meg.

**Mellékhatások bejelentése**



Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## 5. Hogyan kell a TRISENOX-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós üveg címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Ha a hígítást követően a készítményt nem használják fel azonnal, akkor az Ön kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember felelős a felhasználásig eltelő időért és a tárolási körülményekért, amely általában 2 és 8 °C között 24 óránál nem lehet hosszabb, kivéve, ha a hígítás steril környezetben történt.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha az oldatban idegen részecske jelenlétét észleli, vagy az oldat elszíneződött.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a TRISENOX?

- A készítmény hatóanyaga az arzén-trioxid. 1 ml koncentrátum 2 mg arzén-trioxidot tartalmaz. 6 ml-es injekciós üvegenként 12 mg arzén-trioxidot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: nátrium-hidroxid, sósav és injekcióhoz való víz. Lásd a 2. pont „A TRISENOX nátriumot tartalmaz” című részét.

### Milyen a TRISENOX külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

- A TRISENOX egy koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum). A TRISENOX koncentrált, tiszta, színtelen vizes oldat injekciós üvegben (műanyag védőfóliával ellátott).
- 10 db egyszerhasználatos injekciós üveget tartalmaz dobozonként.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

### Gyártó

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

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

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

### A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ/HH}

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésekre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.

-----  
Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak:

A TRISENOX ELŐKÉSZÍTÉSE SORÁN MINDVÉGIG SZIGORÚAN BE KELL TARTANI AZ ASZEPTIKUS ELJÁRÁST, MIVEL TARTÓSÍTÓSZERT NEM TARTALMAZ.

#### **A TRISENOX hígítása**

A TRISENOX-ot a beadás előtt hígítani kell!

Az arzén-trioxid kezelését és hígítását képzett, megfelelő védőruhát viselő személyzet végezheti.

**FIGYELEM! ÚJ KONCENTRÁCIÓ (2 mg/ml)**

Hígítás: Óvatosan helyezze be a fecskendő tűjét az injekciós üvegbe, és szívja fel a szükséges mennyiséget.

A TRISENOX-ot ezt követően azonnal fel kell hígítani 100-250 ml, 50 mg/ml-es (5%-os) glükóz oldatos injekcióval vagy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval.

Az egyes injekciós üvegek megmaradt tartalmát megfelelőképpen kell megsemmisíteni. A fel nem használt részt nem szabad későbbi alkalmazásra félretenni.

#### **A TRISENOX alkalmazása**

A TRISENOX kizárólag egyszeri alkalmazásra való. Más gyógyszerekkel nem keverhető, más gyógyszerhez használt infúziós szereléssel nem adható.

A TRISENOX-ot intravénásan 1–2 óra alatt kell beadni. Az infúzió időtartama legfeljebb 4 órára hosszabbítható meg abban az esetben, ha vazomotoros reakció jelentkezik. Centrális vénás katéter nem szükséges.

A hígított oldatnak átlátszónak és színtelennek kell lennie. Alkalmazás előtt minden parenterális oldatot szemrevételezni kell, hogy nem tartalmaz-e részecskéket vagy nem mutat-e elszíneződést. Ne használja a készítményt, ha idegen anyagrészek vannak benne.

Intravénás oldatokkal történő hígítást követően a TRISENOX 15–30 °C-on 24 órán át, hűtve (2-8 °C-on) pedig 72 órán át kémiai és fizikailag stabil. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha felhasználása nem azonnal történik, a felhasználásig eltelő tárolási időért és a felhasználást megelőző tárolás körülményeiért a felhasználó a felelős, ami normális esetben 2-8 °C-on nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve, ha a hígítás ellenőrzött és igazoltan aszeptikus feltételek között történik.

#### **A megfelelő megsemmisítési eljárás**

Bármely fel nem használt készítmény, a készítménnyel kapcsolatba kerülő bármilyen tárgy, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.