

## Priama komunikácia zdravotníckym pracovníkom

22. marca 2018

### **Nedostatok Trisenoxu (oxid arzenitý, infúzny koncentrát 1 mg/ml): nahradenie dovážaným injekčným roztokom oxidu arzenitého 1 mg/ml (Phenasen) počas nedostatku dodávok na trh**

Vážená pani doktorka, vážený pán doktor:

spoločnosť Teva B.V. (držiteľ povolenia na uvedenie Trisenoxu na trh) po dohode s Európskou agentúrou pre lieky a Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv by Vás rada informovala o nasledovnom:

#### *Zhrnutie*

- **Očakávalo sa, že problémy s výrobou Trisenoxu spôsobia nedostatok na trhoch EÚ od polovice/ konca augusta 2017. Bezpečnosť a účinnosť výrobku, ktorý je v súčasnosti na trhu, nie je ovplyvnený týmito výrobnými problémami.**
- **Aby sa zabezpečila kontinuita dodávok, spoločnosť Teva sa rozhodla doviesť do EÚ ekvivalentnú injekciu obsahujúcu 1 mg/ml oxidu arzenitého (známeho ako Phenasen, s držiteľom rozhodnutia spoločnosti Phebra Pty Ltd) z Austrálie. Tento dovoz neregistrovaného lieku schválilo Ministerstvo zdravotníctva SR.**
- **Phenasen a Trisenox obsahujú rovnakú účinnú látku, oxid arzenitý, v rovnakej celkovej koncentrácii: 10 mg oxidu arzenitého v 10 ml. Zatiaľ čo Trisenox je k dispozícii ako ampulka, Phenasen je dostupný ako injekčná liekovka.**

#### *Základné údaje*

Trisenox (oxid arzenitý) je indikovaný na indukciu remisie a konsolidácie u dospelých pacientov s:

- novo diagnostikovanou nízkou až stredne rizikovou akútnou promyelocytovou leukémiou (APL) (počet bielych krviniek:  $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$  resp.  $10 \times 10^9/\text{L}$ ) v kombinácii s kyselinou all-trans-retinovou (ATRA);
- relapsujúcou/refraktérnou akútnou promyelocytovou leukémiou (APL) (predchádzajúca liečba by mala zahŕňať retinoidy a chemoterapiu) charakterizovanou prítomnosťou translokácie t(15;17) a/alebo prítomnosťou génu promyelocytovej leukémie/alfareceptoru kyseliny retinovej (PML/RAR-alfa).

Spoločnosť Teva nedávno zmenila výrobcu Trisenoxu, ktorý bol schválený Európskou úniou 5. mája 2017. Pri novom výrobcovi nastali určité problémy s výrobou, ktoré sa však nový výrobca usiluje napraviť. Počas vizuálnej kontroly niektorých šarží Trisenoxu bol roztok pozorovaný v ampulkách namiesto úplnej čírosti polopriehľadný. Prebieha vyšetovanie s cieľom identifikovať hlavnú príčinu

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.,

Korešpondenčná adresa: ROSUM, Bajkalská 19B, 821 01 Bratislava

• Tel.: +421 2 5726 7911 • Fax: +421 2 5726 7919 • www.teva.sk

Fakturačné údaje: Teslova 26, 821 02 Bratislava, Slovak Republic

IČO: 35923253 DIČ: 20 21 95 71 24 IČ DPH: SK2021957124

Spoločnosť je zapísaná v Obchodnom registri na Okresnom súde Bratislava I, Oddiel Sro, Vložka číslo 35083/B  
Bankové spojenie: Citibank Bratislava, IBAN:SK86 8130 0000 0020 0626 0005 BIC (SWIFT): CITISKBAXXX

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.

a potrebné nápravné a preventívne opatrenia. Žiadne šarže od nového výrobcu nebudú uvoľnené na trh EÚ, kým nedôjde k uspokojivému výsledku vyšetrovania. Ampulky Trisenoxu, ktoré sa v súčasnosti nachádzajú na trhu nie sú týmito výrobnými problémami nijako ovplyvnené.

V súčasnosti sú na európskych trhoch dodávané ampulky Trisenox dovezené zo skladu predtým zaregistrovaného výrobcu. Tieto zásoby sa znižujú a napriek tomu, že spoločnosť Teva vynakladá maximálne úsilie na prerozdelenie zásob na trhy EÚ, keďže sa očakávalo, že sa tieto zásoby vyčerpajú v priebehu polovice alebo ku koncu augusta 2017. Preto, ak vyšetrovanie príčin nebude možné uzatvoriť a prijať nápravné opatrenia skôr ako sa tak stane, spoločnosť Teva môže čeliť nedostatku dodávok Trisenoxu v Európe od polovice / od konca augusta 2017. S cieľom zabezpečiť kontinuitu dodávok sa spoločnosť Teva rozhodla doviesť v EÚ ekvivalentnú injekciu obsahujúcou 1 mg/ml oxidu arzenitého (známy ako Phenasen spoločnosti Phebra Pty Ltd) z Austrálie.

Obidva lieky Phenasen aj Trisenox obsahujú rovnakú účinnú látku, oxid arzenitý, v rovnakej celkovej koncentrácii: 10 mg oxidu arzenitého v 10 ml. Vezmite, prosím na vedomie, že zatiaľ čo Trisenox je k dispozícii ako ampulka, Phenasen je dostupný ako injekčná liekovka.

### Kontaktné údaje spoločnosti

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa dostupnosti produktu alebo objednávky Trisenoxu, neváhajte kontaktovať zástupcu spoločnosti TEVA Pharmaceuticals Slovakia, s. r. o., Ing. Beátu Melichovú, Communication & PR Specialist CZ&SK prostredníctvom emailu [beata.melichova@teva.sk](mailto:beata.melichova@teva.sk) alebo na telefónnom čísle +421 2 572 67 988.

### Výzva na kladenie otázok a nahlasovanie

Neváhajte kontaktovať našu spoločnosť v prípade akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie alebo problémov s kvalitou spojeného s používaním lieku Trisenox alebo Phenasen, respektíve ohľadom informácií obsiahnutých v tomto liste alebo bezpečného a účinného užívania injekcií priamo na adrese našej spoločnosti:

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o., ROSUM, Bajkalská 19B, 821 01 Bratislava,  
tel.: +421 2 572 67 911, e-mail: [safety.sk@teva.sk](mailto:safety.sk@teva.sk)

### Prílohy

Trisenox a Phenasen (oxid arzenitý) Injekcia: Rozdiely v informáciách o lieku

S pozdravom,

MUDr. Rudolf Rácz

Medical Affairs advisor SK/CZ

Medicínske oddelenie

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s. r. o.



TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.,

Korešpondenčná adresa: ROSUM, Bajkalská 19B, 821 01 Bratislava

• Tel.: +421 2 5726 7911 • Fax: +421 2 5726 7919 • [www.teva.sk](http://www.teva.sk)

Fakturačné údaje: Teslova 26, 821 02 Bratislava, Slovak Republic

IČO: 35923253 DIČ: 20 21 95 71 24 IČ DPH: SK2021957124

Spoločnosť je zapísaná v Obchodnom registri na Okresnom súde Bratislava I, Oddiel Sro, Vložka číslo 35083/B

Bankové spojenie: Citibank Bratislava, IBAN:SK86 8130 0000 0020 0626 0005 BIC (SWIFT): CITISKBAXXX

## Príloha

Amsterdam, 20. júla 2017

**DÔLEŽITÉ INFORMÁCIE O LIEKU**

**Predmet: Trisenox a Phenasen (oxid arzenitý)  
1 mg / ml koncentrát na infúzny roztok:  
Rozdiely v informáciách o produkte**

**INFORMÁCIE O LIEKU Phenasen**

Každých 10 ml obsahuje 10 mg oxidu arzenitého ako účinnú látku. Obsahuje tiež hydroxid sodný a vodu na injekciu. Na úpravu pH je pridaná kyselina chlorovodíková. Je to sterilný roztok na jedno použitie a neobsahuje žiadne antimikrobiálne konzervačné látky. Rozsah pH Phenasenu je 5,0-8,5. Phenasen sa musí pred použitím zriediť. Phenasen (injekcia oxidu arzenitého 10 mg /10 ml) sa dodáva v 10 ml liekovkách, každé balenie obsahuje 10 liekoviek. Uchovávať pri teplote do 30° C.

**TERAPEUTICKÉ INDIKÁCIE**

- Na indukciu remisie a konsolidáciu u pacientov s akútnou promyelocytovou leukémiou (APL), ktorí sú refraktérni alebo majú relaps z retinoidnej a antracyklínovej chemoterapie a ktorých APL je charakterizovaná prítomnosťou translokácie t (15:17) alebo prítomnosťou génu promyelocytovej leukémie/alfa-receptoru kyseliny retinovej (PML/RAR-alfa).
- Na indukciu remisie a konsolidáciu u pacientov s predtým neliečenou akútnou promyelocytovou leukémiou (APL) v kombinácii s kyselinou retinovou (ATRA) a/alebo chemoterapiou a ktorej APL je charakterizovaná prítomnosťou t(15:17) translokácie alebo expresiou génu PML / RAR-alfa (**indikácia nie je obmedzená na pacientov s nízkym rizikom APL**).

**DÁVKOVANIE A SPÔSOB PODÁVANIA****Spôsob podávania**

0,15 mg/kg/deň, nariedených so 100 až 250 ml injekčného roztoku 5 % glukózy alebo s 0,9 %) injekčným roztokom chloridu sodného a podávané intravenózne (iv) počas dvoch hodín.

Po nariedení sa roztok má použiť čo najskôr. Je to sterilný roztok na jedno použitie a neobsahuje žiadne antimikrobiálne konzervačné látky. Ak je potrebné skladovanie,

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.,  
Korešpondenčná adresa: ROSUM, Bajkalská 19B, 821 01 Bratislava  
• Tel.: +421 2 5726 7911 • Fax: +421 2 5726 7919 • www.teva.sk  
Fakturačné údaje: Teslova 26, 821 02 Bratislava, Slovak Republic  
IČO: 35923253 DIČ: 20 21 95 71 24 IČ DPH: SK2021957124  
Spoločnosť je zapísaná v Obchodnom registri na Okresnom súde Bratislava I, Oddiel Sro, Vložka číslo 35083/B  
Bankové spojenie: Citibank Bratislava, IBAN:SK86 8130 0000 0020 0626 0005 BIC (SWIFT): CITISKBAXXX

pripravený roztok sa má uchovávať v chladničke medzi 2° C a 8° C a nesmie sa skladovať dlhšie ako 24 hodín pred vyradením.

### Dávkovanie

Novo diagnostikovaní pacienti s APL sú rozdelení do:

**Pacienti s vysokým rizikom APL:** ATO v kombinácii s ATRA +chemoterapia (táto indikácia nie je zahrnutá do SPC Trisenoxu).

**Pacienti s nízkym až stredným rizikom APL:** kombinácia ATO s ATRA.

- Indukcia: 0,15 mg/ kg/deň od prvého dňa do hematologického CR alebo maximálne 60 dní. Ak sa nedosiahne hematologický CR v deň 60, liečba sa má prerušiť. (schéma a dávkovanie sú rovnaké podľa SPC Trisenoxu).
- Konsolidácia: 0,15 mg/kg /deň 5 dní v týždni. . Liečba má pokračovať so striedaním 4 týždňov s liečbou a 4 týždňov bez liečby, po dobu celkovo 4 cyklov (schéma a dávkovanie sú rovnaké podľa SPC Trisenoxu).

### Relapsujúca/refraktérna akútna promyelocytová leukémia (APL)

- Indukčná liečba: pre indukciu podáva sa intravenózne s dávkou 0,15 mg/kg/deň, podávanou denne, až kým sa nedosiahne úplná remisia. Ak sa nedosiahne remisia kostnej drene do 60. dňa, dávkovanie sa musí prerušiť (táto schéma je mierne odlišná v porovnaní s SPC liekom Trisenoxu, dávka je rovnaká).
- Režim konsolidácie: ďalší cyklus konsolidačnej liečby sa môže začať 3-4 týždne po ukončení indukčného cyklu. Dávka je rovnaká ako pri indukcii, s výnimkou toho, že sa podáva v 25 denných dávkach podávaných 5 dní v týždni, čo sa môže opakovať až do 5 týždňov (schéma a dávkovanie sú rovnaké podľa SPC Trisenoxu).

### INFORMÁCIE O LIEKU: Trisenox

Trisenox 1 mg/ml koncentrát na infúzny roztok. Jeden ml lieku Trisenox obsahuje 1 mg oxidu arzenitého. Druh obalu a obsah balenia: ampulka z borosilikátového skla typu I obsahujúca 10 ml koncentráту. Každé balenie obsahuje 10 ampuliek. Zoznam pomocných látok: hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková (na úpravu pH), voda na injekciu. Špeciálne upozornenia na uchovávanie: Neuchovávajú v mrazničke.

### TERAPEUTICKÉ INDIKÁCIE

Je indikovaný na indukciu remisie a konsolidáciu u dospelých pacientov s:

- novodiagnostikovanou akútnou promyelocytovou leukémiou (APL) s nízkym až stredne vysokým rizikom (počet leukocytov,  $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) v kombinácii s kyselinou all-trans-retinovou (ATRA)

relapsujúcou/refraktérnou akútnou promyelocytovou leukémiou (APL) (predchádzajúca liečba má zahŕňať retinoidy a chemoterapiu) charakterizovanou prítomnosťou translokácie t(15;17) a/alebo prítomnosťou génu promyelocytovej leukémie/alfa-receptoru kyseliny retinovej (PML/RAR-alfa)

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.,  
Korešpondenčná adresa: ROSUM, Bajkalská 19B, 821 01 Bratislava  
• Tel.: +421 2 5726 7911 • Fax: +421 2 5726 7919 • www.teva.sk  
Fakturačné údaje: Teslova 26, 821 02 Bratislava, Slovak Republic  
IČO: 35923253 DIČ: 20 21 95 71 24 IČ DPH: SK2021957124  
Spoločnosť je zapísaná v Obchodnom registri na Okresnom súde Bratislava I, Oddiel Sro, Vložka číslo 35083/B  
Bankové spojenie: Citibank Bratislava, IBAN:SK86 8130 0000 0020 0626 0005 BIC (SWIFT): CITISKBXXX

Pomer odpovedí iných podtypov akútnej myelogénnej leukémie e na oxid arzenitý sa neskúmal.

## DÁVKOVANIE A SPÔSOB PODÁVANIA

### Spôsob podávania

TRISENOX sa musí nariediť so 100 až 250 ml injekčného roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %) alebo s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), okamžite po vytiahnutí z ampulky. Je určený iba na jednorazové použitie a všetky nepoužité zvyšky z každej ampulky sa musia vhodným spôsobom znehodnotiť. Neodkladajte si žiadne nepoužité zvyšky na neskoršie podanie.

Po nariedení v intravenózných roztokoch je Trisenox chemicky a fyzikálne stabilný 24 hodín pri teplote 15° C - 30° C a 48 hodín pri chladených teplotách (2° C - 8° C). Z mikrobiologického hľadiska sa musí výrobok ihneď použiť. Ak sa nepoužije okamžite, čas a podmienky uchovávania pred použitím sú zodpovednosťou používateľa a normálne by nemali trvať dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2° C-8° C, pokiaľ sa nariedenie nevyskytlo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

### Dávkovanie

Novo diagnostikovaná akútna promyelocytová leukémia nízka až stredná hodnota (APL):

- Režim indukčnej terapie: TRISENOX sa musí podávať intravenózne v dávke 0,15 mg/kg/deň, podávanou denne, až kým sa nedosiahne úplná remisia. Ak úplná remisia nenastúpi do 60. dňa, podávanie sa musí ukončiť.
- Režim konsolidácie: TRISENOX sa musí podávať intravenózne v dávke 0,15 mg/kg/deň, 5 dní v týždni. Liečba má pokračovať so striedaním 4 týždňov s liečbou a 4 týždňov bez liečby, po dobu celkovo 4 cyklov.

Relapsujúca/refraktérna akútna promyelocytová leukémia (APL)

Režim indukčnej terapie: TRISENOX sa musí podávať intravenózne s fixnou dávkou 0,15 mg/kg/deň, podávanou denne, až kým sa nedosiahne úplná remisia (v bunkách kostnej drene je prítomných menej ako 5 % blastov, bez znakov leukemických buniek). Ak úplná remisia nenastúpi do 50. dňa, podávanie sa musí ukončiť.

- Režim konsolidácie: Konsolidačná terapia sa musí začať 3 až 4 týždne po dokončení indukčnej terapie. TRISENOX sa podáva intravenózne v dávke 0,15 mg/kg/deň v 25 dávkach podávaných 5 dní v týždni, nasledovaných dvojdňovým prerušením, čo sa opakuje 5 týždňov.

### POZNÁMKA:

Phenasen a Trisenox: u oboch liekoch účinná látka oxid arzenitý je v rovnakej koncentrácii: 10 ml obsahuje 10 mg oxidu arzenitého, avšak:

- Phenasen je k dispozícii ako injekčná liekovka
- Trisenox je k dispozícii ako ampulka

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.,  
Korešpondenčná adresa: ROSUM, Bajkalská 19B, 821 01 Bratislava  
• Tel.: +421 2 5726 7911 • Fax: +421 2 5726 7919 • www.teva.sk  
Fakturačné údaje: Teslova 26, 821 02 Bratislava, Slovak Republic  
IČO: 35923253 DIČ: 20 21 95 71 24 IČ DPH: SK2021957124  
Spoločnosť je zapísaná v Obchodnom registri na Okresnom súde Bratislava I, Oddiel Sro, Vložka číslo 35083/B  
Bankové spojenie: Citibank Bratislava, IBAN:SK86 8130 0000 0020 0626 0005 BIC (SWIFT): CITISKBAXXX

**INDIKÁCIE:**

Novo diagnostikovaný pacient s APL:

- Phenasen: indikácia nie je obmedzená na pacientov s nízkym až stredným rizikom APL
- Trisenox: indikácia je obmedzená len u pacientov s APL s nízkym až stredným rizikom

Navyše u novo diagnostikovaného pacienta s APL môže byť Phenasen podávaný v kombinácii s kyselinou all-trans-retinovou (ATRA) a / alebo chemoterapiou, závisí od stratifikácie rizika. Namiesto toho v prípade lieku Trisenox SPC iba v kombinácii s ATRA u pacientov s nízkym až stredným rizikom APL.

**SCHÉMA A DÁVKOVANIE:**

- Phenasen: pre novo diagnostikovaných pacientov s APL existuje odlišná schéma založená na stratifikácii rizika:
  - Vysoké riziko (počet bielych krviniek  $\geq 10 \times 10^9 / l$ ) zahŕňa kombináciu ATRA + chemoterapiu + ATO. Táto indikácia nie je zahrnutá do SPC Trisenoxu.
  - Nízke až stredné riziko (počet bielych krviniek,  $\leq 10 \times 10^9 / l$ ) zahŕňa ATRA + ATO. Schéma a dávkovanie u pacientov s nízkym až stredným rizikom APL sú rovnaké v súhrne charakteristických vlastností lieku obidvoch liekoch Phenasen a Trisenox.
- Phenasen: existuje rozličná schéma pre pacientoch s relapsom/refraktérnym APL:
  - Indukcia je 60 dní v informácii o lieku Phenasen, je to 50 dní v SPC Trisenoxu
  - Konsolidácia: schéma a dávkovanie sú rovnaké v informáciách o liekoch Phenasen a Trisenox.
- Úprava dávky v dôsledku nežiaducej udalosti súvisiacej s liečbou (trieda 3 alebo vyššia, založená na všeobecných kritériách toxicity stanovenej Národným onkologickým inštitútom): Pacienti musia obnoviť liečbu len po vyriešení toxickej udalosti alebo po zotavení sa do pôvodného stavu abnormality, ktorá viedla k prerušeniu. V takých prípadoch musí liečba pokračovať s dávkou 50 % predchádzajúcej dennej dávky. Existuje však malý rozdiel v čase (opätovného) vysadenia 100 % dávky:
  - Phenasen: Ak sa toxická udalosť neobnoví v priebehu 3 dní od opätovného začatia liečby zníženou dávkou, môže sa denná dávka spätne zvýšiť na 100 % pôvodnej dávky. Pacienti, u ktorých sa vyskytne opakovaná toxicita, musia liečbu ukončiť.
  - Trisenox: ak sa toxická udalosť neobnoví do 7 dní po opätovnom začatí liečby pri zníženej dávke, denná dávka sa môže spätne zvýšiť na 100 % pôvodnej dávky. Pacienti, u ktorých sa vyskytne opakovaná toxicita, musia liečbu ukončiť.

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.,

Korešpondenčná adresa: ROSUM, Bajkalská 19B, 821 01 Bratislava  
• Tel.: +421 2 5726 7911 • Fax: +421 2 5726 7919 • www.teva.sk

Fakturačné údaje: Teslova 26, 821 02 Bratislava, Slovak Republic

IČO: 35923253 DIČ: 20 21 95 71 24 IČ DPH: SK2021957124

Spoločnosť je zapísaná v Obchodnom registri na Okresnom súde Bratislava I, Oddiel Sro, Vložka číslo 35083/B  
Bankové spojenie: Citibank Bratislava, IBAN:SK86 8130 0000 0020 0626 0005 BIC (SWIFT): CITISKBAXXX

- Okrem toho pre príznaky súvisiace s predĺžením QT v SPC Trisenox. Po zotavení má liečba pokračovať v dávke 50 % predchádzajúcej dennej dávky. Ak sa predĺženie QT nezopakuje do 7 dní od opätovného začatia liečby zníženou dávkou, liečba Trisenoxom môže pokračovať v dávke 0,11 mg / kg telesnej hmotnosti na deň počas druhého týždňa. Denná dávka sa môže zvýšiť späť na 100 % pôvodnej dávky, ak nedôjde k predĺženiu. **Toto špecifické (re) zvyšovanie dávky v dvoch krokoch u pacientov so synkopou a nepravidelným tlkotom srdca a predĺžením QT nie je uvedené v informácii o lieku Phenasen.**

Mario Cepparulo  
MD PhD  
Associate Medical Director  
Teva Pharmaceuticals BV