

BEZPOŚREDNI KOMUNIKAT DO FACHOWYCH PRACOWNIKÓW OCHRONY ZDROWIA

12.10.2017 r.

Brak dostępności produktu leczniczego Trisenox (trójtlenek arsenu, 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji): zastąpienie importowanym produktem trójtlenku arsenu do iniekcji Phenasen (1 mg/ml) w okresie czasowej niedostępności produktu leczniczego Trisenox.

Szanowni Państwo,

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o. o. w imieniu spółki Teva B.V. (podmiotu odpowiedzialnego posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu Trisenox) w porozumieniu z Europejską Agencją Leków oraz Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych niniejszym informuje, że:

Streszczenie

- **Problemy związane z wytwarzaniem produktu Trisenox mogą doprowadzić do braku leku na rynkach UE. W przypadku Polski szacujemy, że przy utrzymaniu zapotrzebowania na dotychczasowym poziomie, leku powinno wystarczyć do końca listopada 2017 r. Problemy produkcyjne nie mają wpływu na bezpieczeństwo i skuteczność produktu znajdującego się obecnie na rynku.**
- **Aby zapewnić ciągłość dostaw, spółka Teva zdecydowała o imporcie do Unii Europejskiej produktu zarejestrowanego w Australii, zawierającego 1 mg/ml trójtlenku arsenu (nazwa handlowa: Phenasen, wytwórca Phebra Pty Ltd.).**
- **Phenasen oraz Trisenox zawierają tę samą substancję czynną, trójtlenek arsenu, w tym samym stężeniu całkowitym: 10 ml trójtlenku arsenu na 10 ml. Trisenox dostępny jest w ampułkach, natomiast Phenasen w fiolkach.**

Kontekst

Trisenox (trójtlenek arsenu) jest wskazany do indukcji remisji i konsolidacji u dorosłych pacjentów z:

- nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową (ang. *Acute Promyelocytic Leucaemia*, APL) z niskim lub średnim ryzykiem (liczba białych krwinek $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) w skojarzeniu z kwasem all- trans- retynowym (ang. all-trans-retinoic acid, ATRA),
- nawracającą/oporną na leczenie ostrą białaczką promielocytową (APL) (wcześniejsze leczenie powinno obejmować stosowanie retynoidu i chemioterapii),

charakteryzującą się translokacją t(15; 17) i/lub obecnością genu PML/RAR - alfa (ang. *Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic-Acid Receptor – alpha*).

W ostatnim czasie spółka Teva zmieniła wytwórcę produktu Trisenox, co zostało zatwierdzone w UE dnia 5 maja 2017 r. Nowy producent napotkał pewne problemy w procesie produkcyjnym, nad których wyeliminowaniem intensywnie pracuje. Podczas oceny wizualnej niektórych serii produktu Trisenox obserwowany w ampułkach roztwór nie był klarowny a pół-przezroczysty. Obecnie trwa badanie mające na celu zidentyfikowanie przyczyny wady jakościowej, wdrożono także wszelkie konieczne działania korygujące. W związku z tym produkt od nowego wytwórcy nie zostanie zwolniony dopóki postępowanie wyjaśniające nie zostanie pomyślnie zakończone. Trudności produkcyjne nie mają wpływu na jakość produktu Trisenox w ampułkach znajdujących się obecnie na rynku.

Na rynkach europejskich dostępne są obecnie ampułki produktu Trisenox pochodzące z zapasów poprzednio zarejestrowanego wytwórcy. Wspomniane zapasy niedługo jednak się wyczerpią. Firma Teva podejmuje wszelkie działania, aby jak najdłużej zapewnić dostępność produktu w krajach UE. W przypadku Polski szacujemy, że przy utrzymaniu zapotrzebowania na dotychczasowym poziomie, leku powinno wystarczyć do końca listopada 2017 roku.

Aby zapewnić ciągłość dostaw, spółka Teva zdecydowała o imporcie do Unii Europejskiej zarejestrowanego w Australii produktu do iniekcji zawierającego 1 mg/ml trójtlenku arsenu (nazwa rynkowa: Phenasen, wytwórca Phebra Pty Ltd.).

Phenasen oraz Trisenox zawierają tę samą substancję czynną, trójtlenek arsenu, w tym samym stężeniu całkowitym: 10 ml trójtlenku arsenu na 10 ml. Należy zauważyć, że Trisenox dostępny jest w ampułkach, natomiast Phenasen w fiolkach.

Kontakt ze spółką

W razie dodatkowych pytań dotyczących dostępności produktu lub zamówienia produktu do iniekcji Trisenox[®], prosimy o kontakt z Działem Obsługi Klienta Spółki Teva, pod nr telefonów: 22 219 46 33, 22 210 46 36, 22 210 46 34, 22 210 46 39 lub DOK@teva.pl lub z recepcją: 22 345 93 00.

Pytania

W razie pytań w zakresie:

- zgłaszania problemów jakościowych i wszelkich zdarzeń niepożądanych leku u pacjentów korzystających z produktu TRISENOX,
- informacji zawartych w niniejszym piśmie lub bezpiecznego i efektywnego stosowania produktu TRISENOX.

pracownicy służby zdrowia oraz pacjenci powinni zwrócić się z zapytaniem do Działu Informacji Medycznej Spółki Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o. o.: ul. Osmańska 12, 02-823 Warszawa, tel.: 22 345 93 00.

Zgłaszanie zdarzeń niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym błędy medyczne, należy zgłaszać je do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel. +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

lub do firmy Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o. o.: ul. Osmańska 12, 02-823 Warszawa, tel.: 22 345 94 21, faks: 22 345 93 01, e-mail: safety.poland@teva.pl.

Załączniki

Trisenox i Phenasen (trójtlenek arsenu), iniekcje: rozbieżności w Informacji o produkcie

Z poważaniem,



Marcin Strzondała MD Cluster Medical Director CEE & Poland
Dział Medyczny
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

Załącznik

Amsterdam, 20 lipca 2017 r.

WAŻNE INFORMACJE O LEKU

**Dotyczy: Trisenox i Phenasen (trójtlenek arsenu) 1 mg/ml,
koncentrat do sporządzaniu roztworu do infuzji.
Rozbieżności w Informacjach o produkcji.**

INFORMACJA O PRODUKCIE: Phenasen

Każda fiolka 10 ml zawiera 10 mg składnika aktywnego, trójtlenku arsenu. Zawiera również wodorotlenek sodu oraz wodę do iniekcji. W celu regulacji pH dodano kwas chlorowodorowy. Sterylny roztwór przeznaczony jest do jednorazowego użytku i nie zawiera przeciwbakteryjnych środków konserwujących. Poziom pH preparatu Phenasen[®] wynosi 5,0-8,5. Przed użyciem preparat Phenasen należy rozcieńczyć. Phenasen (iniekcje trójtlenku arsenu 10 mg/10 ml) pakowany jest w 10 ml fiolki pakowane w kartony po 10 szt. Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

WSKAZANIA TERAPEUTYCZNE

- W indukcji remisji i konsolidacji u pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) w przypadkach nawrotu choroby lub niepowodzenia terapii uwzględniającej retynoidy i antracykliny, z translokacją t(15;17) lub ekspresją genu PML/RAR-alfa.
- W indukcji remisji i konsolidacji u pacjentów z nieleczoną ostrą białaczką promielocytową (APL) w kombinacji z kwasem all-transretinowym (ATRA) i/lub chemioterapią, u których APL charakteryzuje translokacja t(15:17) translocation lub ekspresja genu PML/RAR-alfa. (Wskazanie nie ogranicza się do pacjentów APL niskiego i średniego ryzyka).

DAWKOWANIE I PODAWANIE PREPARATU

Metoda podawania

0,15 mg/kg/dzień rozcieńczone w 100 - 250 ml roztworu glukozy 5% do iniekcji, lub roztworze chlorku sodu 0,9% do iniekcji, podawane dożylnie (i.v.) w czasie dwóch godzin.

Po rozcieńczeniu roztwór należy podać jak najszybciej. Sterylny roztwór przeznaczony jest do jednorazowego użytku i nie zawiera przeciwbakteryjnych środków konserwujących. Jeżeli konieczne okaże się przechowywanie roztworu, należy umieścić go w lodówce w temperaturze między 2°C a 8°C na maksymalnie 24 godziny. Po tym okresie roztwór należy wylać.

Dawkowanie

Nowo zdiagnozowani pacjenci APL dzielą się na następujące grupy:

Pacjenci APL wysokiego ryzyka: trójtlenek arsenu (ATO) w kombinacji z ATRA + chemioterapia (powyższe wskazanie nie zostało ujęte w charakterystyce produktu leczniczego preparatu Trisenox).

Pacjenci APL niskiego i średniego ryzyka: ATO w kombinacji z ATRA.

- Indukcja: 0,15 mg/kg/dzień od pierwszego dnia, aż do pełnej remisji hematologicznej lub maksymalnie przez 60 dni. W przypadku braku osiągnięcia pełnej remisji hematologicznej w ciągu 60 dni, należy zaprzestać terapii. (schemat i dawkowanie są takie same, jak w charakterystyce produktu leczniczego Trisenox).
- Konsolidacja: 0,15 mg/kg/dzień, 5 dni w tygodniu 4 tygodnie terapii i 4 tygodnie przerwy, razem 4 cykle (schemat i dawkowanie są takie same, jak w charakterystyce produktu leczniczego Trisenox).

Nawrót choroby/niepowodzenie terapii APL

- Terapia indukująca: w czasie indukcji stosować codzienne infuzje 0,15 mg/kg/dzień, aż do remisji szpiku kostnego. W przypadku braku osiągnięcia remisji szpiku kostnego w ciągu 60 dni, należy zaprzestać terapii (schemat nieznacznie różni się od schematu zawartego w charakterystyce produktu leczniczego Trisenox, dawka pozostaje taka sama).
- Terapia konsolidująca: dodatkowy cykl rozpoczynający konsolidację terapii można rozpocząć 3-4 tygodnie po zakończeniu cyklu indukującego. Dawka jest identyczna jak w przypadku terapii indukującej, z tym, że podaje się 25 dawek dziennych w okresie maksymalnie 5 tygodni (schemat i dawkowanie są takie same, jak w charakterystyce produktu leczniczego Trisenox).

INFORMACJA O PRODUKCIE: Trisenox

Trisenox 1 mg/ml, koncentrat do sporządzaniu roztworu do infuzji. Jeden mililitr preparatu Trisenox zawiera 1 mg trójtlenku arsenu. Rodzaj i zawartość opakowania: Ampułka ze szkła borokrzemianowego typu I, zawierająca 10 ml koncentratu. Jedno opakowanie zawiera 10 ampułek. Substancje pomocnicze: sodu wodorotlenek, kwas solny (jako środek regulujący pH), woda do wstrzykiwań. Zalecenia specjalne dotyczące przechowywania: Nie zamrażać.

WSKAZANIA TERAPEUTYCZNE

Produkt wskazany jest u dorosłych pacjentów do indukcji remisji i konsolidacji u dorosłych pacjentów z:

- nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową (ang. Acute Promyelocytic Leucaemia, APL) z niskim lub średnim ryzykiem (liczba białych krwinek $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) w skojarzeniu z kwasem all- trans- retynowym (ang. all-trans-retinoic acid, ATRA),

- nawracającą/oporną na leczenie ostrą białaczką promielocytową (APL) (wcześniejsze leczenie powinno obejmować stosowanie retynoidu i chemioterapii), charakteryzującą się translokacją t(15; 17) i/lub obecnością genu PML/RAR – alfa (ang. Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic-Acid Receptor – alpha).

Nie badano współczynnika odpowiedzi innych podtypów ostrych białaczek pochodzenia szpikowego na trójtlenek arsenu.

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Sposób podawania

Niezwłocznie po pobraniu z ampułki, produkt TRISENOX należy rozcieńczyć w 100 ml do 250 ml roztworu glukozy do wstrzykiwań 50 mg/ml (5%) lub roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań. Produkt jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia, a niewykorzystane resztki każdej ampułki należy odpowiednio usunąć. Nie pozostawiać niewykorzystanych resztek do późniejszego podania.

Po rozcieńczeniu w roztworach do wstrzyknięć dożylnych TRISENOX jest stabilny chemicznie i fizycznie przez 24 godziny w temperaturze 15°C-30°C oraz przez 48 godzin, jeżeli jest przechowywany w lodówce (2°C-8°C). Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli nie jest zastosowany natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy okres oraz warunki przechowywania leku przed zastosowaniem. Zwykle nie powinien być przechowywany dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2°C-8°C, jeśli rozcieńczenie nie zostało wykonane w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Dawkowanie

Nowo zdiagnozowana ostra białaczka promielocytowa (APL) z niskim lub średnim ryzykiem:

- Schemat leczenia indukującego remisję: TRISENOX należy podawać dożylnie w dawce 0,15 mg/kg mc. na dobę do uzyskania całkowitej remisji. Jeśli nie uzyskano całkowitej remisji do 60. dnia leczenia, należy przerwać podawanie.
- Schemat leczenia konsolidującego: TRISENOX należy podawać dożylnie w dawce 0,15 mg/kg mc. na dobę przez 5 dni w tygodniu. Leczenie należy kontynuować przez 4 tygodnie, a następnie należy je przerwać na 4 tygodnie. Łącznie należy podać 4 cykle.

Nawracająca/oporna na leczenie ostra białaczka promielocytowa (APL):

- Schemat leczenia indukującego remisję: TRISENOX należy podawać dożylnie w stałej dawce 0,15 mg/kg mc./dobę codziennie aż do osiągnięcia całkowitej remisji (poniżej 5% blastów obecnych w komórkowym szpiku kostnym bez śladów obecności komórek białaczkowych). Jeśli nie uzyskano całkowitej remisji do 50 dnia leczenia, należy przerwać podawanie.

Schemat leczenia konsolidującego: Leczenie konsolidujące należy rozpocząć od 3 do 4 tygodni po zakończeniu leczenia indukującego. TRISENOX należy podawać dożylnie w dawce 0,15 mg/kg mc./dobę, 25 dawek przez 5 dni w tygodniu z dwudniową przerwą, powtarzanych przez 5 tygodni.

KOMENTARZ:

Phenasen oraz Trisenox: oba produkty zawierają ten sam aktywny składnik, trójtlenek arsenu, w tym samym stężeniu całkowitym: 10 ml trójtlenku arsenu na 10 ml. Natomiast:

- Phenasen pakowany jest w fiołki
- Trisenox pakowany jest w ampułki

WSKAZANIA:

Nowo zdiagnozowani pacjenci z APL:

- Phenasen: wskazania nie ograniczają się do pacjentów APL niskiego i średniego ryzyka
- Trisenox: wskazania ograniczają się do pacjentów APL niskiego i średniego ryzyka

Dodatkowo u nowo zdiagnozowanych pacjentów APL preparat Phenasen można podawać w kombinacji z kwasem all-transretinowym (ATRA) i/lub chemioterapią, w zależności od stratyfikacji ryzyka. W charakterystyce produktu leczniczego Trisenox kombinacja z ATRA występuje tylko u pacjentów APL niskiego i średniego ryzyka.

SCHEMAT PODAWANIA I DAWKOWANIE:

- Phenasen: w oparciu o stratyfikację ryzyka, schemat podawania preparatu u nowo zdiagnozowanych pacjentów APL różni się:
 - Wysokie ryzyko (liczba białych ciałek krwi $\geq 10 \times 10^9/l$) - trójtlenek arsenu w kombinacji z ATRA i chemioterapią. Powyższe wskazanie nie zostało ujęte w charakterystyce produktu leczniczego Trisenox.
 - Niskie i średnie ryzyko (liczba białych ciałek krwi $\leq 10 \times 10^9/l$) - trójtlenek arsenu w kombinacji z ATRA. Schemat podawania i dawkowanie u pacjentów APL niskiego i średniego ryzyka są takie same według informacji o produktach Phenasen i Trisenox.
- Phenasen: schemat podawania różni się dla pacjentów APL z niepowodzeniem terapii/nawrotem choroby:
 - Terapia indukcyjna trwa 60 dni według charakterystyki produktu leczniczego Phenasen, a 50 dni według charakterystyki produktu leczniczego Trisenox.
 - Terapia konsolidacyjna: schemat podawania i dawkowanie są takie same według informacji o produktach Phenasen i Trisenox.
- Modyfikacja dawkowania związana z działaniami niepożądanymi występującymi w trakcie leczenia (stopień 3 lub wyższy według skali toksyczności National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria): Pacjenci mogą ponownie podjąć leczenie tylko w przypadku rozwiązania problemów związanych z toksycznością lub po powrocie do stanu zdrowia sprzed wystąpienia działań niepożądanych zawieszających leczenie. W powyższych przypadkach

dawka terapeutyczna wynosi 50% poprzedniej dziennej dawki. Występuje niewielka różnica dotycząca momentu powrotu do 100% dawki początkowej:

- Phenasen: Jeżeli działanie niepożądane nie powtórzy się w przeciągu 3 dni od wznowienia terapii przy zredukowanej dawce, można przywrócić dawkowanie równe 100% dawki pierwotnej. Pacjenci doświadczający po raz kolejny działań niepożądanych muszą przerwać leczenie.
- Trisenox: Jeżeli toksyczność nie występuje ponownie w ciągu 7 dni od wznowienia leczenia przy zmniejszonej dawce, można ponownie zwiększyć dobową dawkę do 100% dawki początkowej. Pacjenci, u których ponownie wystąpiła toksyczność, muszą być wykluczeni z leczenia.
- Charakterystyka produktu leczniczego Trisenox analizuje także możliwość wystąpienia wydłużenia odstępu QT u pacjentów. Po ustąpieniu nieprawidłowości należy ponownie rozpocząć leczenie, stosując 50% uprzednio stosowanej dawki dobowej. Jeśli w ciągu 7 dni od wznowienia leczenia, stosując zmniejszoną dawkę, nie dojdzie do ponownego wydłużenia QTc, można rozpocząć leczenie produktem TRISENOX w dawce 0,11 mg/kg mc. na dobę przez drugi tydzień. Jeśli nie dojdzie do wydłużenia QTc, dawkę dobową można zwiększyć do 100% dawki początkowej. Informacje o produkcie Phenasen nie podają konkretnej metody podwyższania dawki u pacjentów z omdleniami, nieregularnym tętnem lub wydłużeniem odstępu QT.

Mario Cepparulo
MD PhD
Associate Medical Director
Teva Pharmaceuticals BV