

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

TRISENOX 1 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
TRISENOX 2 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

TRISENOX 1 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kull mL ta' konċentrat fih 1 mg ta' arsenic trioxide.
Kull ampulla ta' 10 mL fiha 10 mg ta' arsenic trioxide.

TRISENOX 2 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kull mL ta' konċentrat fih 2 mg ta' arsenic trioxide.
Kull kunjett ta' 6 mL fih 12-il mg ta' arsenic trioxide.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

Soluzzjoni ċara, bla kulur, milwima.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

TRISENOX hu indikat għall-induzzjoni tar-remissjoni, u l-konsolidazzjoni f'pazjent adulti li jbatu minn:

- Lewkimja promijeloċitika akuta (APL - *acute promyelocytic leukaemia*) ta' riskju baxx sa intermedju ddijanostikata għall-ewwel darba (għadd ta' ċelluli bojod tad-demem, $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{L}$) flimkien ma' all-*trans*-retinoic acid (ATRA)
- Lewkimja promijeloċitika li tirkadi/refrattarja (APL) (it-trattament li ngħata qabel kellu jinkludi retinojd u kimoterapija) karatterizzata mill-preżenza tat-translokazzjoni t(15;17) u/jew il-preżenza tal-ġene ta' lewkimja promijeloċitika/riċettur tal-aċidu retinojku-alfa (PML/RAR-alfa).

Ir-rata tar-rispons tas-sottotipi oħra tal-lewkimja mijeloġenuza akuta għal arsenic trioxide ma għietx eżaminata.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

TRISENOX irid jingħata taħt is-supervisjoni ta' tabib li għandu esperjenza fl-immaniġġjar tal-lewkimji akuti, u proċeduri speċjali tal-monitoraġġ li ġew deskritti f'sezzjoni 4.4 iridu jkunu osservati.

Pożoloġija

Hu rrakkomandat li tingħata l-istess doża lil adulti u anzjani.

Lewkimja promijeloċitika akuta (APL) ta' riskju baxx sa intermedju ddiġanjostikata għall-ewwel darba

Skeda tat-trattament ta' induzzjoni

TRISENOX għandu jingħata ġol-vina b'doża ta' 0.15 mg/kg/jum, mogħtija kuljum sakemm tinkiseb remissjoni kompleta. Jekk ma jkunx hemm remissjoni kompleta sa jum 60, id-dożaġġ għandu jitwaqqaf.

Skeda ta' konsolidazzjoni

TRISENOX għandu jingħata ġol-vina b'doża ta' 0.15 mg/kg/jum, 5 ijiem kull ġimġha. It-trattament għandu jitkompla għal 4 ġimġhat iva u 4 ġimġhat le, għal għadd totali ta' 4 cikli.

Lewkimja promijeloċitika akuta (APL) li tirkadi/refrattarja

Skeda tat-trattament ta' induzzjoni

TRISENOX irid jingħata ġol-vina f'doża fissa ta' 0.15 mg/kg/kuljum mogħtija kuljum sakemm isseħħ ir-remissjoni kompleta (inqas minn 5% ta' ċelluli primittivi preżenti fil-mudullun ċellulari ta' l-għadma bl-ebda xhieda ta' ċelluli lewkimatiċi). Jekk ma jkun hemm l-ebda remissjoni kompleta sal-jum 50, id-dożaġġ għandu jitwaqqaf.

Skeda ta' konsolidazzjoni

It-trattament ta' konsolidazzjoni irid jibda mit-3 sar-4 ġimġha wara t-tmiem tat-terapija ta' l-induzzjoni. TRISENOX għandu jingħata ġol-vina b'doża ta' 0.15 mg/kg/kuljum għal 25 doża mogħtija matul 5 ġranet kull ġimġha, segwiti minn waqfien ta' 2 ġranet, u ripetuti għal 5 ġimġhat.

Ittardjar tad-doża, modifikazzjoni u bidu mill-ġdid tat-trattament

It-trattament b'TRISENOX għandu jkun interrott temporanjament qabel it-tmiem skedat tat-terapija f'kwalunkwe hin meta t-tossicità grad 3 jew ogħla skond il-Kriterji tat-Tossicità Komuni tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer tkun innotata u meqjusa li hi probabbli marbuta mat-trattament b'TRISENOX. Pazjenti li hassew dawn ir-reazzjonijiet li huma meqjusa li huma possibbilment marbuta mat-trattament bi TRISENOX iridu jergħu jibdeu it-trattament wara r-riżoluzzjoni tal-episodju tossiku jew wara li jmur lura għall-istatus tal-linja bażi tal-abnormalità li wasslet għall-interruzzjoni biss u mhux qabel. F'dawn il-każi, it-trattament irid jerga' jibda f'50% tad-doża preċedenti ta' kuljum. Jekk l-episodju tossiku ma jergax jiġri fi żmien 7 ijiem minn meta jerga' jibda t-trattament bir-rata mnaqqsa, id-doża ta' kuljum tista' terga' tiżdid għall-100% tad-doża oriġinali. Pazjenti m'għandhomx jingħataw aktar trattament jekk jesperjenzaw rikorrenza tat-tossicità. Għal abnormalitajiet tal-ECG, tal-elettroliti u epatotossicità, ara sezzjoni 4.4.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment epatiku

Peress li ma hemmx tagħrif disponibbli tul il-gruppi kollha ta' indeboliment epatiku u jistgħu jseħħu effetti epatotossiċi matul it-trattament b'TRISENOX, attenzjoni hija rakkomandata fl-użu ta' TRISENOX f'pazjenti b'indeboliment epatiku (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Indeboliment renali

Peress li ma hemmx tagħrif disponibbli tul il-gruppi kollha ta' indeboliment renali, attenzjoni hija rakkomandata fl-użu ta' TRISENOX f'pazjenti b'indeboliment renali.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' TRISENOX fit-tfal ta' età sa 17-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. *Data* disponibbli għal tfal ta' età minn 5 sa 16-il sena hija deskritta fis-sezzjoni 5.1, iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija. M'hemm l-ebda *data* disponibbli għat-tfal taħt il-5 snin.

Metodu ta' kif għandu jingħata

TRISENOX għandu jingħata fil-vina fuq firxa ta' 1-2 sigħat. Il-perijodu ta' infużjoni għandu mnejn jittawwal sa 4 sigħat jekk ir-reazzjonijiet vażomotoriċi ikunu osservati. M'hemmx bżonn ta' kateter fil-vina ċentrali. Il-pazjenti jridu jinżammu l-isptar fil-bidu tat-ttrattament minhabba s-sintomi tal-marda u biex niżguraw li jkun hemm monitoraġġ adegwat.

Għal istruzzjonijiet fuq il-preparazzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Pazjenti APL li mhux klinikament stabbli huma aktar u aktar fir-riskju u ser ikollhom bżonn ta' monitoraġġ ta' spiss tal-livelli ta' elettroliti u tal-gliċemija u testijiet ta' spiss tal-paremetri ematoloġiċi, epatiċi, renali u ta' koagulazzjoni.

Sindrome ta' attivazzjoni tal-lewkoċiti (sindrome ta' divrenzjar ta' APL)

27% tal-pazjenti b'APL, f'ambjent ta' rkadar/refrattarju, li kienu kkurati b'arsenic trioxide kellhom sintomi simili għas-sindrome magħruf bhala lewkimja promijeloċitika akuta-aċida-retinojka (RA-APL) jew sindrome ta' divrenzjar ta' APL, kkaratterizzat minn deni, qtugħ ta' nifs, żjieda fil-piż, infiltrati pulmonari u effużjonijiet plewrali jew perikardjali, ma' jew mingħajr il-lewkoċiti. Dan is-sindrome jista' jkun fatali. F'pazjenti b'APL iddijanjustikata għall-ewwel darba ttrattati b'arsenic trioxide u all-*trans*-retinoic acid (ATRA), kien osservat sindrome ta' divrenzjar ta' APL f'19% inklużi 5 każijiet severi. Malli jidhru l-ewwel sinjali li jistgħu jissuġġerixxu s-sindrome (deni, qtugħ ta' nifs u/jew żjieda fil-piż, każi awskultatori abnormali fis-sider jew abnormalitajiet radjografici mingħajr spjegazzjoni), it-ttrattament b'TRISENOX għandu jitwaqqaf temporanjament u għandhom jingħataw minnufih dożi għoljin ta' steroidi (10 mg ta' dexamethasone ġol-vina darbtejn kuljum) hu x'inhu l-kownt tal-lewkoċiti u jitkomplew sa ta' l-anqas 3 ijiem jew aktar sakemm is-sinjali u sintomi jonqsu. Jekk ikun ġustifikat/meħtieġ klinikament, hija rakkomandata wkoll terapija dijuretika fl-istess waqt. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti ma jinħtiġux waqfien permanenti tat-terapija b'TRISENOX matul it-ttrattament tas-sindrome ta' divrenzjar ta' APL. Malli jkunu naqsu s-sinjali u s-sintomi, it-ttrattament b'TRISENOX jista' jitkompla b'50% tad-doża ta' qabel matul l-ewwel 7 ijiem. Sussegwentement, jekk ma jkunx hemm aggravar tat-tossicità ta' qabel, TRISENOX jista' jitkompla b'dożaġġ shiħ. Jekk jergġhu jfiġġu s-sintomi, TRISENOX għandu jitnaqqas għad-dożaġġ ta' qabel. Sabiex jiġi evitat l-iżvilupp tas-sindrome ta' divrenzjar ta' APL matul it-ttrattament ta' induzzjoni, prednisone (0.5 mg/kg ta' piż tal-ġisem kuljum matul it-ttrattament ta' induzzjoni) jista' jingħata minn jum 1 tal-applikazzjoni ta' TRISENOX sat-tmiem tat-terapija ta' induzzjoni f'pazjenti b'APL. Hu rakkomandat li l-kimoterapija ma' tingħatax ukoll flimkien mat-ttrattament bl-isteroidi għax m'hemmx esperjenza dwar l-ġhoti taż-żewġ steroidi u l-kimoterapija matul it-ttrattament tas-sindrome ta' attivazzjoni tal-lewkoċiti minhabba TRISENOX. L-esperjenza wara tqegħid fis-suq tissuġġerixxi li sindrome simili għandu mnejn isehħ f'pazjenti b'tipi oħra ta' malinnjetà. Il-monitoraġġ u l-immanigġjar ta' dawn il-pazjenti għandu jsir kif inhu deskritt hawn fuq.

Abnormalitajiet elektrokardjogrammi (ECG)

L-Arsenic trioxide jista' jikkawża titwil ta' l-intervall QT u l-imblokkar komplet atriyoventrikulari. It-titwil tal-QT jista' jwassal għal aritmija ventrikulari tat-tip-torsade de pointes li tista' tkun fatali. It-ttrattament li ngħata qabel permezz ta' l-antraċiklini għandu mnejn jzied ir-riskju tat-titwil tal-QT. Ir-riskju tat-torsade de pointes hu marbut ma' kemm ikun it-titwil tal-QT, l-ġhoti konkomitanti tal-prodotti mediċinali li jtawwlu l-QT (bħal ngħidu aħna antjarrimiċi tal-klassi Ia u III (eż. quinidine, amiodarone, sotalol, dofetilide), antipsikotiċi (eż. thioridazine), antidipressanti (eż. amitriptyline), xi macrolides (eż. erythromycin), xi antistamini (eż. terfenadine u astemizole), xi antibijotiċi quinolone (eż. sparfloxacin), u prodotti mediċinali individwali oħra li huma magħrufa li jżidu l-intervall QT (eż. cisapride), passat ta' torsade de pointes, titwil pre-eżistenti ta' l-intervall QT, insuffiċjenza tal-qalb

kongestiva, l-ghoti ta' djuretiċi li jnaqqsu l-potassju, amphotericin B jew kondizzjonijiet oħra li jikkagunaw ipokalimja jew ipomanjesimja. Fi studji kliniċi, f'ambjent ta' rkadar/refrattarju, 40% tal-pazjenti li kienu kkurati bit-TRISENOX esperjenzaw ta' l-anqas titwil ta' l-intervall QT kkorreġut (QTc) ta' aktar minn 500 msec. It-titwil tal-QTc kien osservat bejn l-ewwel u l-5 ġimgħa wara l-infużjoni ta' TRISENOX, u mbagħad mar lura għall-linja bażi sa tmiem it-8 ġimgħa wara l-infużjoni ta' TRISENOX. Pazjent (li rċieva prodotti mediċinali multipliċi, konkomitanti, inklużi amphotericin B) kellu torsade de pointes asimptomatiku matul it-terapija ta' l-induzzjoni għall-APL rikadut bl-arsenic trioxide. F'pazjenti b'APL iddijanostikata għall-ewwel darba 15.6% kellhom titwil tal-QTc b'arsenic trioxide flimkien ma' ATRA (ara sezzjoni 4.8). F'pazjent wieħed iddijanostikat għall-ewwel darba, it-trattament ta' induzzjoni twaqqaf minħabba titwil sever tal-intervall QTc u anormalitajiet tal-elettroliti f'jum 3 tat-trattament ta' induzzjoni.

Rakkomandazzjonijiet dwar il-monitoraġġ tal-ECG u tal-elettroliti

Qabel ma tibda tingħata t-terapija b'TRISENOX, irid isir 12-lead ECG u l-elettroliti fis-serum (potassium, calcium, u magnesium) u l-kreatinina jridu jkunu assessjati, abnormalitajiet ta' elettroliti li diġà kienu jeżistu jridu jkunu kkorreġuti u, jekk hu possibbli, prodotti mediċinali li huma magħrufa li jtawlu l-intervall QT iridu jitwaqqfu. Pazjenti li għandhom fatturi ta' riskju ta' titwil ta' QTc jew fatturi ta' riskju ta' torsade de pointes iridu jkunu monitorjati b'monitoraġġ kontinwu kardijaku (ECG). Fil-każ ta' QTc akbar minn 500 msec, il-miżuri korrettivi jridu jintemmu u l-QTc jerga' jkun assessjat b'ECG serjali u, jekk disponibbli, għandu jiġi mfittex parir ta' speċjalista qabel ma wieħed jara jekk għandux jintuża TRISENOX. Matul it-terapija b'TRISENOX il-koncentrazzjonijiet tal-potassju jridu jinżammu oghla minn 4 mEq/L u l-koncentrazzjonijiet tal-magnesium iridu jinżammu oghla minn 1.8 mg/dl. Pazjenti li jilhqu l-valur assolut ta' l-intervall QT >500 msec jridu jerggħu jiġu assessjati u għandha tittieħed minnufih azzjoni biex il-fatturi konkomitanti tar-riskju ikunu kkoreġuti, jekk hemm, waqt lir-riskju/benefiċċju tal-kontinwazzjoni kontra s-sospensjoni tat-terapija b'TRISENOX għandu jkun meqjus. Jekk sinkopu, il-qalb tibda tħabbat mgħaġġel jew b'mod irregolari, il-pazjent għandu jintbagħat l-isptar u jkun monitorjat il-ħin kollu, l-elettroliti fis-serum għandhom ikunu assessjati, it-terapija b'TRISENOX għandha titwaqqaf temporanjament sakemm l-intervall QTc jerga' jinżel taħt il-460 msec, l-abnormalitajiet elektrolitiċi ikun ikkoreġuti, u s-sinkopu u t-taħbit irregolari tal-qalb jieqfu. Wara l-irkupru, it-trattament għandu jinbada mill-ġdid b'50% tad-doża ta' kuljum ta' qabel. Jekk ma jergax isseħħ titwil tal-QTc fi żmien 7 ijiem mill-bidu mill-ġdid tat-trattament bid-doża mnaqqa, it-trattament b'TRISENOX jista' jitkompla b'0.11 mg/kg ta' piż tal-ġisem kuljum għat-tieni ġimgħa. Id-doża ta' kuljum tista' terġa' tiġi miżjuda għal 100 % tad-doża oriġinali jekk ma jseħħx titwil. M'hemm l-ebda tagħrif dwar l-effett ta' arsenic trioxide fuq l-intervall QTc matul l-infużjoni. Għandhom jittieħdu electrocardjogrammi darbtejn fil-ġimgħa, u aktar ta' spiss għall-pazjenti li mhumiex klinikalment stabbli, matul l-induzzjoni u l-konsolidazzjoni.

Epatotossicità (grad 3 jew akbar)

F'pazjenti ddiagnostikati għall-ewwel darba b'APL ta' riskju baxx sa intermedju, 63.2% żviluppaw effetti ta' tossicità epatika ta' grad 3 jew 4 matul it-trattament ta' induzzjoni jew konsolidazzjoni b'arsenic trioxide flimkien ma' ATRA (ara sezzjoni 4.8). Madankollu, l-effetti tossiċi għaddew permezz ta' twaqqif temporanju ta' arsenic trioxide, ATRA jew it-tnejn li huma. It-trattament b'TRISENOX għandu jitwaqqaf qabel it-tmiem skedat tat-terapija kull meta tiġi osservata epatotossicità ta' grad 3 jew akbar fuq il-Kriterji ta' Tossicità Komuni tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer. Hekk kif il-bilirubina u/jew l-SGOT u/jew l-alkaline phosphatase jonqsu għal inqas minn 4 darbiet l-oghla livell tan-normal, it-trattament b'TRISENOX għandu jinbada mill-ġdid b'50% tad-doża ta' qabel matul l-ewwel 7 ijiem. Minn hemm 'il quddiem, jekk ma jkunx hemm aggravar tat-tossicità ta' qabel, TRISENOX għandu jitkompla b'doża shiħa. Jekk jerga' jkun hemm epatotossicità, TRISENOX għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.

Ittardjar u modifikazzjoni tad-doża

It-trattament b'TRISENOX għandu jkun interrott temporanjament qabel it-tmiem skedat tat-terapija f'kwalunkwe hin meta t-tossicità grad 3 jew oghla skond il-Kriterji tat-Tossicità Komuni ta' l-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer tkun innotata u ġġudikata li hi probabbli marbuta mat-trattament b'TRISENOX. (ara sezzjoni 4.2)

Testijiet fil-laboratorju

Il-livelli ta' elettroliti u tal-glicemija tal-pazjent, flimkien mat-testijiet tal-parametri ematoloġiċi, epatiċi, renali u tal-koagulazzjoni jridu jkunu monitorjati ta' l-anqas darbtejn fil-ġimgħa, u aktar ta' spiss fil-każ ta' pazjenti li klinikament mhumiex stabbli matul il-fażi ta' induzzjoni u ta' l-anqas darba fil-ġimgħa matul il-fażi ta' konsolidazzjoni.

Indeboliment renali

Peress li ma hemmx tagħrif disponibbli tul il-gruppi kollha ta' indeboliment renali, attenzjoni hija rakkomandata fl-użu ta' TRISENOX f'pazjenti b'indeboliment renali. L-esperjenza f'pazjenti b'indeboliment renali sever mhux suffiċjenti biex jiġi determinat jekk hux meħtieġ agġustament fid-doża.

L-użu ta' TRISENOX f'pazjenti fuq id-dijalisi ma ġiex studjat.

Indeboliment epatiku

Peress li ma hemmx tagħrif disponibbli tul il-gruppi kollha ta' indeboliment epatiku u jistgħu jseħħu effetti epatotossiċi matul it-trattament b'arsenic trioxide, attenzjoni hija rakkomandata fl-użu ta' TRISENOX f'pazjenti b'indeboliment epatiku (ara sezzjoni 4.4 dwar l-epatotossiċità u sezzjoni 4.8). L-esperjenza f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever mhux suffiċjenti biex jiġi determinat jekk hux meħtieġ agġustament fid-doża.

Anzjani

Hemm tagħrif kliniku limitat dwar l-użu ta' TRISENOX fil-każ ta' pazjenti anzjani. Attenzjoni hija meħtieġa f'dawn il-pazjenti.

Iperlewkoċitozi

It-trattament b'arsenic trioxide kien assoċjat ma' l-iżvilupp ta' iperlewkoċitozi ($\geq 10 \times 10^3/\mu\text{L}$) f'xi pazjenti b'APL li tirkadi/refrattarja. Ma jidherx li kien hemm rabta bejn il-kownts tal-linjabazi taċ-ċelluli bojod fid-dem (WBC) u l-iżvilupp ta' iperlewkoċitozi u l-anqas ma jidher li kien hemm korrelazzjoni bejn il-kownt tal-linjabazi tal-WBC u l-ogħla kownts tal-WBC. L-Iperlewkoċitozi qatt ma kienet ikkurata b'kimoterapija addizzjonali u rizzolta meta kompli jintuża TRISENOX. Il-kownts tal-WBC matul il-konsolidazzjoni ma kinux għoljin daqshekk matul it-trattament ta' l-induzzjoni u kienu $<10 \times 10^3/\mu\text{L}$, barra fil-każ ta' pazjent wiehed li kellu kownt ta' WBC ta' $22 \times 10^3/\mu\text{L}$ matul il-konsolidazzjoni. Għoxrin pazjent (50%) b'APL li tirkadi/refrattarja esperjenzaw lewkoċitozi; imma, fil-każ ta' dawn il-pazjenti kollha, il-kownts WBC kienu qed jonqsu jew kienu reġgħu saru normali sa meta r-remissjoni tal-mudullun ta' l-għadma u l-kemoterapija ċitotossika jew il-lewkoferezi ma kinux meħtieġa aktar. F'pazjenti ddijanostikati għall-ewwel darba b'APL ta' riskju baxx sa intermedju, żviluppat lewkoċitozi matul it-terapija ta' induzzjoni f'35 minn 74 (47%) pazjent (ara sezzjoni 4.8). Madankollu, il-każijiet kollha kienu mmanigġjati b'suċċess b'terapija ta' hydroxyurea.

Pazjenti b'APL iddijanostikata għall-ewwel darba u li tirkadi/refrattarja li jiżviluppaw lewkoċitozi sostnuta wara l-bidu tat-terapija għandhom jingħataw hydroxyurea. Hydroxyurea għandha titkompli b'doża speċifika sabiex l-għadd ta' ċelluli bojod tad-dem jinzamm f'livell ta' $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{L}$ u wara titnaqqas gradwalment.

Tabella 1 Rakkomandazzjoni biex tinbeda hydroxyurea

WBC	Hydroxyurea
10–50 x 10 ³ /μL	500 mg erba' darbiet kuljum
>50 x 10 ³ /μL	1,000 mg erba' darbiet kuljum

Żvilupp ta' tumuri malinni primarji oħrajn

Is-sustanza attiva ta' TRISENOX, arsenic trioxide, hija karċinoġenu uman. Il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati għall-iżvilupp ta' tumuri malinni primarji oħrajn.

Enċefalopatija

Każijiet ta' enċefalopatija kienu rrapportati bi trattament b'arsenic trioxide. Enċefalopatija ta' Wernicke wara trattament b'arsenic trioxide kienet irrapportata f'pazjenti b'defiċjenza ta'

vitamina B1. Pazjenti b'riskju ta' deficijenza ta' B1 għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' enċefalopatija wara li jinbeda l-arsenic trioxide. Xi każijiet irkupraw b'għoti ta' suppliment ta' vitamina B1.

Eċċipjent b'effett magħruf

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma saru l-ebda assessjamenti formali ta' interazzjonijiet ta' farmakokinetiċi bejn TRISENOX u prodotti mediċinali terapewtiċi oħra.

Prodotti mediċinali magħrufa li jikkawżaw titwil tal-intervall QT/QTc, ipokalimja jew ipomanjesimja
Titwil ta' QT/QTc hu mistenni matul it-trattament b'arsenic trioxide u ġew rrapportati torsade de pointes u imblokkar komplet tal-qalb. Pazjenti li qed jingħataw, jew li diġà ngħataw, prodotti mediċinali magħrufa li jikkawżaw ipokalimja jew ipomanjesimja, bħal ngħidu aħna djuretici jew amphotericin B, għandhom mnejn ikollhom riskju ogħla ta' torsade de pointes. Wiehed irid joqgħod attent meta TRISENOX jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali oħra li huma magħrufa li jikkawżaw titwil ta' l-intervall Qt/QTc bħal ngħidu aħna antibijotiċi makrolidi, l-antipsychotic thioridazine, jew prodotti mediċinali magħrufa li jikkawżaw ipokalimja jew ipomanjesimja. Tagħrif iehor dwar l-aġenti mediċinali li jipprolungaw il-QT, jinsab f'sezzjoni 4.4.

Prodotti mediċinali magħrufa li jikkawżaw effetti epatotossiċi

Matul it-trattament b'arsenic trioxide jistgħu jseħħu effetti epatotossiċi, attenzjoni hija rakkomandata meta TRISENOX jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali oħra magħrufa li jikkawżaw effetti epatotossiċi (ara sezzjoni 4.4 u 4.8).

Prodotti mediċinali antilewkemiċi oħra

L-influenza ta' TRISENOX fuq l-effikaċja ta' prodotti mediċinali oħra antilewkemiċi mhix magħrufa.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Nisa li jistgħu johorġu tqal u rġiel għandhom jużaw kontrattiv effettiv waqt it-trattament bi TRISENOX.

Tqala

Hemm tagħrif li juri li l-arsenic trioxide hu embrijutossiku u teratoġeniku fi studju f'annimali (ara sezzjoni 5.3). M'hemmx studji fuq nisa tqal li jużaw TRISENOX. Jekk dan il-prodott mediċinali jintuża waqt it-tqala jekk jekk il-pazjenta ssir tqala waqt li tkun qed tiehu dan il-prodott, il-pazjent għandu jiġi nformat dwar il-ħsara potenzjali għall-fetu.

Treddiġh

Arsenic huwa eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Peress li hemm potenzjal ta' reazzjonijiet avversi serji fit-trabi li qegħdin jiġu mreddiġhin u tfal kaġun ta' TRISENOX, it-treddiġh għandu jitwaqqaf qabel u matul l-għoti.

Fertilità

Ma saru l-ebda studji kliniċi u/jew studji li mhumiex kliniċi dwar il-fertilità bi Trisenox

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

TRISENOX m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Reazzjonijiet avversi relatati ta' Grad 3 u 4 CTC seħhu fi 37% tal-pazjenti b' APL li tirkadi/refrattarja fi studji kliniċi f' pazjenti b' APL. L-aktar reazzjonijiet komuni li ġew irrapportati kienu iperglicemija, ipokalimja, newtopenija, u żjieda fl-alanine amino transferase (ALT). 50% tal-pazjenti bil-APL li tirkadi/refrattarja kellhom il-lewkoċitozi, kif kien determinat minn assessjamenti ematoloġiċi.

Reazzjonijiet avversi serji kienu komuni (1-10%) u kienu mistennija fil-popolazzjoni b' irkadar/refrattarja. Dawk ir-reazzjonijiet avversi serji attribwiti għal arsenic trioxide jinkludu sindrome ta' divrenzjar ta' APL, lewkoċitozi, intervall QT imtawwal (li jinkludi torsade de pointes), pulsazzjoni veloċi atrijali fibrillazzjoni/atrijali, iperglicemija u varjeta' ta' reazzjonijiet avversi serji marbutin ma' emorraġija, infezzjonijiet, uġiġħ, dijarea, tqallih.

Fi kliem ieħor, l-episodji avversi li jirriżultaw mit-trattament normalment jonqsu fuq perijodu ta' żmien, f' pazjenti b' APL li tirkadi/refrattarja forsi kawża tat-titjib tal-proċess fundamentali tal-marda. Il-pazjenti kellhom it-tendenza li jittoleraw trattament ta' konsolidazzjoni u ta' manteniment b' inqas tossiċità mill-induzzjoni. Dan probabbilment hu frott tal-fatt li hu diffiċli tissepura l-episodji avversi wieħed mill-ieħor bil-proċess mhux ikkontrollat tal-marda kmieni matul il-kors tat-trattament u l-ħafna prodotti mediċinali konkomitanti li huma meħtieġa biex jiġu kkontrollati is-sintomi u l-morbidity.

Fil-prova ta' noninferjorità u multiċentrika ta' fażi 3, li qabblat all-transretinoic acid (ATRA) flimkien ma' kimoterapija ma' ATRA flimkien ma' arsenic trioxide f' pazjenti b' APL iddijanostikati għall-ewwel darba b' riskju baxx sa intermedju (studju APL0406; ara wkoll sezzjoni 5.1), reazzjonijiet avversi serji li jinkludu tossiċità epatika, tromboċitopenija, newtopenija u titwil fil-QTc, ġew osservati f' pazjenti kkurati b' arsenic trioxide.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin kienu rrapportati fl-istudju APL0406 f' pazjenti ddiagnostikati għall-ewwel darba u fil-provi kliniċi u/jew wara it-tqegħid fis-suq tal-medicina f' pazjenti b' APL li tirkadi/refrattarja. L-effetti mhux mixtieqa huma elenkati fit-tabella 2 hawn taħt bħala t-terminu ppreferut tal-MedDRA skont il-klassi tas-sistema tal-organi u l-frekwenzi osservati waqt il-provi kliniċi fuq 52 pazjent b' APL/li tirkadi/refrattarja. Il-frekwenzi huma definiti bħala: (komuni ħafna $\geq 1/10$), (komuni $\geq 1/100$ sa $< 1/10$), (mhux komuni $\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Fi ħdan kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati f' ordni fejn dawk li huma inqas serji jidhru l-ewwel.

Tabella 2

	Il-gradj kollha	Gradi ≥ 3
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		
Herpes zoster	Komuni	Mhux magħruf
Sepsis	Mhux magħruf	Mhux magħruf
Pnewmonja	Mhux magħruf	Mhux magħruf
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		
Newtopenija bid-deni	Komuni	Komuni
Lewkoċitozi	Komuni	Komuni
Newtopenija	Komuni	Komuni
Panċitopenija	Komuni	Komuni
Tromboċitopenija	Komuni	Komuni
Anemija	Komuni	Mhux magħruf
Lewkopenija	Mhux magħruf	Mhux magħruf
Limfopenija	Mhux magħruf	Mhux magħruf

	Il-grad i kollha	Gradi ≥ 3
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni		
Iperglicemija	Komuni hafna	Komuni hafna
Ipokalemija	Komuni hafna	Komuni hafna
Ipermanjesimja	Komuni hafna	Komuni
Ipernatremija	Komuni	Komuni
Ketoacidozi	Komuni	Komuni
Ipomanjesimja	Komuni	Mhux magħruf
Deidratazzjoni	Mhux magħruf	Mhux magħruf
Żamma ta' fluwidu	Mhux magħruf	Mhux magħruf
Disturbi psikjatriċi		
Stat ta' konfużjoni	Mhux magħruf	Mhux magħruf
Disturbi fis-sistema nervuża		
Parestesija	Komuni hafna	Komuni
Sturdament	Komuni hafna	Mhux magħruf
Ugħigh ta' ras	Komuni hafna	Mhux magħruf
Konvulżjoni	Komuni	Mhux magħruf
Enċefalopatija, enċefalopatija ta' Wernicke	Mhux magħruf	Mhux magħruf
Disturbi fl-ghajnejn		
Vista mċajpra	Komuni	Mhux magħruf
Disturbi fil-qalb		
Takikardija	Komuni hafna	Komuni
Effużjoni perikardjali	Komuni	Komuni
Extrasystoles ventrikulari	Komuni	Mhux magħruf
Insuffiċjenza kardijaka	Mhux magħruf	Mhux magħruf
Takikardija ventrikulari	Mhux magħruf	Mhux magħruf
Disturbi vaskulari		
Vaskulite	Komuni	Komuni
Pressjoni baxxa	Komuni	Mhux magħruf
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		
Sindrome ta' divrenzjar	Komuni hafna	Komuni hafna
Qtuġh ta' nifs	Komuni hafna	Komuni
Nuqqas ta' ossiġnu	Komuni	Komuni
Effużjoni plewrali	Komuni	Komuni
Ugħigh plewritiku	Komuni	Komuni
Emorraġġja alveolari pulmonari	Komuni	Komuni
Pnewmonite	Mhux magħruf	Mhux magħruf
Disturbi gastro-intestinali		
Dijarea	Komuni hafna	Komuni
Rimettar	Komuni hafna	Mhux magħruf
Nawseja	Komuni hafna	Mhux magħruf
Ugħigh addominali	Komuni	Komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		
Hakk tal-ġilda	Komuni hafna	Mhux magħruf
Raxx	Komuni hafna	Mhux magħruf
Eritema	Komuni	Komuni
Edema tal-wieċ	Komuni	Mhux magħruf
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi u tal-ghadam		
Mijaġġja	Komuni hafna	Komuni
Artraġġja	Komuni	Komuni

	Il-gradji kollha	Gradi ≥ 3
Ugigh fl-ghadam	Komuni	Komuni
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja		
Insufficjenza tal-kliwi	Komuni	Mhux maghruf
Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata		
Deni	Komuni hafna	Komuni
Ugigh	Komuni hafna	Komuni
Gheja kbira	Komuni hafna	Mhux maghruf
Edema	Komuni hafna	Mhux maghruf
Ugigh fis-sider	Komuni	Komuni
Sirdat	Komuni	Mhux maghruf
Investigazzjonijiet		
Zieda f'alanine aminotransferase	Komuni hafna	Komuni
Zieda f'aspartate amino transferase	Komuni hafna	Komuni
Titwil tal-QT fl-elettrokardjogram	Komuni hafna	Komuni
Iperbilirubinemija	Komuni	Komuni
Zieda fil-kreatinina tad-demem	Komuni	Mhux maghruf
Zieda fil-piz	Komuni	Mhux maghruf
Zieda f'gamma-glutamyltransferase*	Mhux maghruf*	Mhux maghruf*

*Fl-istudju CALGB C9710, 2 kazijiet ta' grad ≥ 3 zieda f'GGT gew irrappurtati fil-200 pazjent li rcivew cikli ta' konsolidazzjoni ta' TRISENOX (ciklu 1 u ciklu 2) kontra xejn fil-parti tal-istudju tal-kontroll.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi maghzula

Sindrome ta' divrenzjar

Matul it-trattament b'TRISENOX, 14 minn 52 pazjent fl-istudji ta' APL f'ambjent ta' rkadar kellhom wiehed jew aktar mis-sintomi ta' sindrome ta' divrenzjar ta' APL, ikkaraterizzat b'deni, qtugh ta' nifs, zjieda fil-piz, infiltrati pulmonari u effuzjonijiet plewrali jew perikardjali, bil- jew minghajr lewkoçitozi (ara sezzjoni 4.4). Sebgha u ghoxrin pazjent kellhom lewkoçitozi ($WBC \geq 10 \times 10^3/\mu l$) matul l-induzzjoni, 4 minnhom kellhom valuri oghla minn 100,000/ μl . Il-kownts tal-linjabaži taç-çelluli bojod fid-demem (WBC) ma kinux jikkorrelaw ma' l-iżvilupp ta' lewkoçitozi meta gew studjati, u l-kownts WBC matul it-terapija ta' konsolidazzjoni ma' kinux gholja daqs dawk ta' meta saru l-induzzjoni. F'dawn l-istudji, il-lewkoçitozi ma kinitx ikkurata permezz ta' prodotti mediçinali kemoterapewtiçi. Il-prodotti mediçinali li jintużaw biex ibaxxu l-kownt taç-çelluli bojod fid-demem spiss jiggravaw it-tossiçitajiet aktar serji li huma assoçjati ma' lewkoçitozi, u l-ebda metodu standard ma nstab li hu effettiv. Pazjent wiehed li kien ikkurat skond programm ta' l-użu b'kompazzjoni miet minn infart cerebrali minhabba il-lewkoçitozi wara t-trattament bil-prodotti mediçinali kemoterapewtiçi biex ibaxxu l-kownt WBC. L-osservazzjoni hi l-metodu rrakkomandat bl-intervent f'kaži maghzula biss.

Il-mortalità fi studji pivotali f'ambjent ta' rkadar minn ememorragija assoçjata ma' koagulazzjoni intravaskulari mifruxa (DIC) kienet komuni hafna ($>10\%$), li hi konsistenti ma' mortalità bikrija rrapportata fil-literatura.

F'pazjenti ddiñanjostikati għall-ewwel darba b'APL ta' riskju baxx sa intermedju, kien osservat sindrome ta' divrenzjar f'19% inkluži 5 kazijiet severi.

Fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq, sindrome ta' divrenzjar, bhas-sindrome ta' retinoic acid, kienet irrappurtata wkoll għat-trattament ta' tumuri malinni minbarra APL b'TRISENOX.

Titwil tal-intervall QT

Arsenic trioxide jista' jikkaguna titwil ta' l-intervall QT (ara sezzjoni 4.4). It-titwil tal-QT tista' twassal għal arritmija ventrikulari tat-tip-torsade de pointes li tista' tkun fatali. Ir-riskju ta' torsade de pointes hu marbut ma' kemm ikun it-titwil ta' QT, l-ghoti konkomitanti ta' prodotti mediçinali li jtawlu l-QT, passat ta' torsade de pointes, titwil ta' l-intervall QT li digà kien jeżisti, insufficjenza tal-

qalb kongestiva, l-ghoti ta' djuretici li jnaqqsu l-potassju, jew kondizzjonijiet ohra li jwasslu ghal ipokalimja jewipomanjesimja. Pazjent (li rċieva prodotti medicinali multipliċi, konkomitanti, inklużi amphotericin B) kellha torsade de pointes asimptomatiku matul it-terapija ta' l-induzzjoni għall-APL rikadut bl-arsenic trioxide. Hi avvanzat għall-konsolidazzjoni minghajr aktar xhieda ta' titwil ta' QT.

F'pazjenti ddiġanjostikati għall-ewwel darba, b'APL ta' riskju baxx sa intermedju, kien osservat titwil ta' QTc f'15.6%. F'pazjent wiehed it-trattament ta' induzzjoni twaqqaf minhabba titwil sever tal-intervall QTc u anormalitajiet tal-elettroliti f'jum 3.

Newropatija periferali

Newtropatija periferali, kkaratterizzata minn parestesija/disestesija hi komuni u effett magħruf sew ta' arseniku ambjentali. Żewġ pazjenti biss b'APL li tirkadi/refrattarja ma komplewx it-trattament fi żmien bikri minhabba l-episodju avvers u wiehed minnhom kompli u nġhata TRISENOX addizzjonali matul il-protokoll sussegwenti. Erbgħa u erbgħin fil-mija tal-pazjenti b'APL li tirkadi/refrattarja esperjenzaw sintomi li setgħu kienu marbuta ma' newtropatija, il-biċċa l-kbira kienu bejn mhux qawwija u moderati u kienu riversibbli hekk kif waqaf t-trattament b'TRISENOX.

Epatossicità (grad 3-4)

F'pazjenti ddiġanjostikati għall-ewwel darba, b'APL ta' riskju baxx sa intermedju 63.2% żviluppaw effetti ta' tossicità epatika ta' grad 3 jew 4 matul it-trattament ta' induzzjoni jew konsolidazzjoni b'TRISENOX flimkien ma' ATRA. Madankollu, l-effetti tossiċi għaddew permezz ta' twaqqif temporanju ta' TRISENOX, ATRA jew it-tnejn li huma (ara sezzjoni 4.4).

Tossicità ematoloġika u gastro-intestinali

F'pazjenti ddiġanjostikati għall-ewwel darba, b'APL ta' riskju baxx sa intermedju, sehħew tossicità gastro-intestinali, newtopenija ta' grad 3-4 u tromboċitopenija ta' grad 3 jew 4, madankollu, dawn 0i kienu 2.2 inqas frekwenti f'pazjenti ttrattati b'TRISENOX flimkien ma' ATRA meta mqabbla ma' pazjenti ttrattati b'ATRA + kimoterapija.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Jekk jidhru s-sintomi li jissuggerixxu tossicità serja akuta arsenika (eż. konvulzjonijiet, debbolezza fil-muskoli u konfużjoni), TRISENOX għandu jitwaqqaf minnufih u terapija ta' kelazzjoni flimkien ma' penicilamine b'doża ta' kuljum ta' ≤ 1 gm kuljum għandha mnejn tkun ikkonsidrata. Iż-żmien tat-trattament bil-penicillamine jrid ikun evalwat u wiehed irid iqies il-valuri tal-laboratorju ta' l-arseniku fl-awrina. Fil-każ ta' pazjenti li ma jistgħux jiehdu l-prodott medicinali orali, wiehed għandu jara jekk għandux jagħti dimercaprol f'doża ta' 3 mg/kg ġol-muskolu kull 4 sigħat sakemm tonqos kwalunkwe tossicità immedjata li tista' tikkawża l-mewt. Imbagħad, għandha mnejn tingħata doża ta' kuljum ta' ≤ 1 gm kuljum ta' penicillamine. Meta jkun hemm kojagulopatija, l-ghoti mill-halq ta' aġent ta' kelazzjoni Dimercaptosuccinic Acid Succimer (DCI) 10 mg/kg jew 350 mg/m² kull 8 sigħat matul 5 ijiem u imbagħad kull 12-il siegħa matul 2 ġimgħat hu rakkomandat. Fil-każ ta' pazjenti li jbatu minn doża eċċessiva severa, akuta ta' arseniku, wiehed għandu jara jekk għandux jingħata d-dijalizi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi ohra, Kodiċi ATC: L01XX27

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-mekkaniżmu ta' l-azzjoni ta' TRISENOX mhux kompletament mifhum. Arsenic trioxide jikkawża tibdil morfoloġikali u fragmentazzjoni ta' deoxyribonucleic acid (DNA) li huma karatteristika ta' apoptożi f'ċelluli *in vitro* tal-lewkimja promijeloċitika umana NB4. L-Arsenic trioxide jikkawża wkoll dannu jew degradazzjoni fil-protein tal-fużjoni Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic Acid Receptor-alpha (PML/RAR alpha).

Effikaċja klinika u sigurtà

Pazjenti b'APL ta' riskju mhux għoli ddiġanjożtikata għall-ewwel darba

TRISENOX kien investigat f'77 pazjent iddiġanjożtikati għall-ewwel darba b'APL ta' riskju baxx sa intermedju, fi studju kliniku ta' Fażi 3 ikkontrollat, randomised, dwar nuqqas ta' inferjorità li qabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' TRISENOX flimkien ma' all-*trans*-retinoic acid (ATRA) ma' dawg ta' ATRA+kimoterapija (eż., idarubicin u mitoxantrone) (Studju APL0406). Kienu inklużi pazjenti b'APL iddiġanjożtikata għall-ewwel darba kkonfermata bil-preżenza ta' t(15; 17) jew PML-RAR α b'RT-PCR jew distribuzzjoni nukleari ta' micro speckled PML fiċ-ċelluli lewkemiċi. M'hemm l-ebda data disponibbli dwar pazjenti bi traslokazzjonijiet varjanti bħal t(11;17) (PLZF/RAR α). Pazjenti b'aritmiji sinifikanti, anormalitajiet fl-EKG (sindrome kongenitali ta' QT twil, storja jew preżenza ta' takiaritmija ventrikolari jew atrijali sinifikanti, brakikardija relattiva klinikament sinifikanti (<50 taħbita fil-minuta), QTc >450 millisekonda fl-iskrinjar bl-EKG, *bundle branch block* tal-lemin u *hemiblock* anterjuri tax-xellug, *bifascicular block*) jew newropatija kienu esklużi mill-istudju. Pazjenti fil-grupp ta' trattament b'ATRA+ TRISENOX irċewew 45 mg/m² ATRA orali kuljum u 0.15 mg/kg TRISENOX IV kuljum sa remissjoni kompleta. Matul il-konsolidazzjoni, ATRA ngħata bl-istess doża għal perjodi ta' ġimagħtejn iva u ġimagħtejn le għal għadd totali ta' 7 korsijiet, u TRISENOX ingħata bl-istess doża 5 ijiem fil-ġimgħa, 4 ġimgħat iva u 4 ġimgħat le, għal għadd totali ta' 4 korsijiet. Pazjenti fil-grupp ta' trattament b'ATRA+kimoterapija rċewew 12 mg/m² idarubicin IV fil-jiem 2, 4, 6, u 8 u 45 mg/m² ATRA orali kuljum sa remissjoni kompleta. Matul il-konsolidazzjoni, il-pazjenti rċewew 5 mg/m² idarubicin fil-jiem 1 sa 4 u 45 mg/m² ATRA kuljum għal 15-il jum, imbagħad 10 mg/m² mitoxantrone IV fil-jiem 1 sa 5 u għal darb'ohra 45 mg/m² ATRA kuljum għal 15-il jum, u fl-aħħar doża waħda ta' 12 mg/m² idarubicin u 45 mg/m² ATRA kuljum għal 15-il jum. Kull kors ta' konsolidazzjoni nbeda mal-irkupru ematoloġiku mill-kors preċedenti definit bħala għadd assolut ta' newtrofili ta' >1.5×10⁹/L u plejtlits ta' >100×10⁹/L. Pazjenti fil-grupp ta' trattament b'ATRA+kimoterapija rċewew ukoll trattament ta' manutenzjoni għal perjodu sa sentejn, li kien jikkonsisti minn 50 mg/m² ta' 6-mercaptopurine orali kuljum, 15 mg/m² methotrexate intramaskulari fil-ġimgħa, u 45 mg/m² ATRA kuljum għal 15-il jum kull 3 xhur.

Ir-rizulati prinċipali tal-effikaċja huma miġbura fil-qosor fit-tabella 3 hawn taħt

Tabella 3

Punt finali	ATRA + TRISENOX (n=77) [%]	ATRA + Kimoterapija (n=79) [%]	Intervall ta' kunfidenza (CI)	Valur p
Sopravivenza mingħajr avvenimenti (EFS - <i>event-free survival</i>) ta' sentejn	97	86	CI ta' 95% għad-differenza, 2-22 punti perċentwali	p<0.001 għal nuqqas ta' inferjorità p=0.02 għal superjorità ta' ATRA+TRISENOX
Remissjoni ematoloġika kompleta (HCR - <i>Hematologic complete remission</i>)	100	95		p=0.12

Sopravivenza globali (OS - overall survival) ta' sentejn	99	91		p=0.02
Sopravivenza minghajr mard (DFS - disease-free survival) ta' sentejn	97	90		p=0.11
Inċidenza kumulattiva ta' rkadar (CIR - cumulative incidence of relapse) ta' sentejn	1	6		p=0.24

APL = lewkimja promijeloċitika akuta; ATRA = all-trans-retinoic acid

APL li tirkadi/refrattarja

TRISENOX gie investigat f' 52 pazjent APL, li qabel kienu kkurati bil-anthracycline u reġimen ta' retinoid, f' żewġ studji open-label, single-arm, mhux komparattivi. Wiehed minnhom kien kliniku ta' investigatur (n=12) u l-iehor kien multiċentriku, studju ta' 9-instituzzjoni (n=40). Pazjenti ta' l-ewwel studju ngħataw doża medjana ta' 0.16 mg/kg/kuljum ta' TRISENOX (bejn 0.06 sa 0.20 mg/kg/kuljum) u pazjenti fl-istudji multiċentriku ngħataw doża fissa ta' 0.15 mg/kg/kuljum. TRISENOX kien mogħti ġol-vina fuq firxa ta' minn 1 sa 2 sagħtejn sakemm il-mudullun ta' l-għadma kien hieles miċ-ċelluli lewkemiċi, sa massimu ta' 60 ġurnata. Pazjenti li kellhom rimessjoni kompleta, ngħataw terapija ta' konsolidazzjoni b' TRISENOX għal 25 doża addizzjonali fuq firxa ta' perijodu ta' 5 ġimghat. It-terapija ta' konsolidazzjoni bdiet 6 ġimghat (firxa, 3-8) wara l-induzzjoni fl-uniku studju instituzzjonali u 4 ġimghat (firxa, 3-6) fl-istudju multiċentriku. Remissjoni kompleta (RK) kienet definita bħala n-nuqqas ta' ċelluli lewkemiċi viżibbli fil-mudullun ta' l-għadma u rkupru periferali tal-plejtlits u lewkoċiti.

Pazjenti fl-istudju ċentriku uniku kellhom rikaduta wara 1-6 ir-reġimeni ta' terapija ta' qabel u 2 pazjenti kellhom rikaduta wara t-trapjant taċ-ċelluli staminali. Pazjenti fl-istudju multiċentriku kellhom rikaduta wara 1-4 ir-reġimeni ta' terapija ta' qabel u 5 pazjenti kellhom rikaduta wara t-trapjant taċ-ċelluli staminali. L-età medjana fl-istudju ċentriku uniku kienet 33 sena (firxa ta' l-età minn 9 sa 75). L-età medjana fl-istudju multiċentriku kienet 40 sena (firxa ta' l-età minn 5 sa 73).

Ir-riżultati huma murija fil-qosor fit-tabella 4 t'hawn taht.

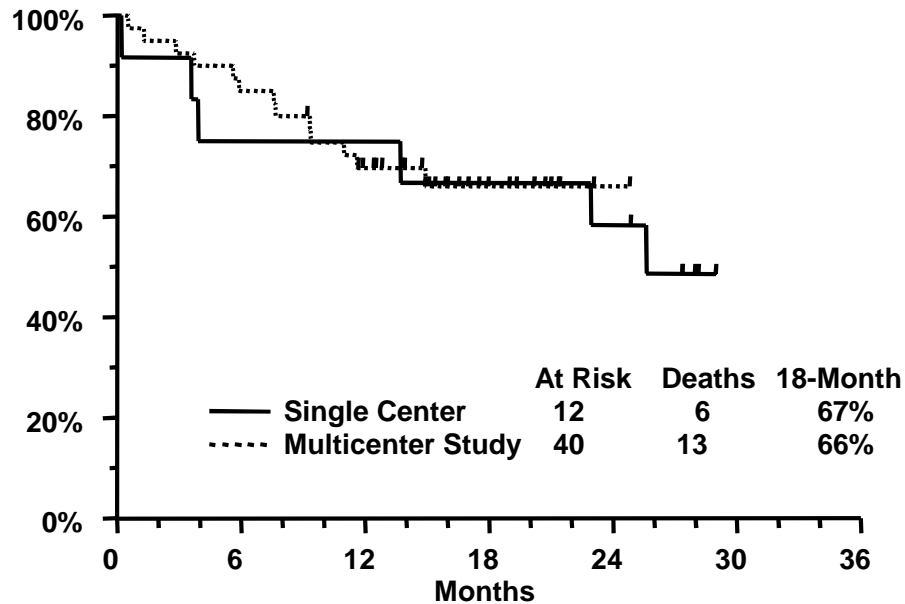
Tabella 4

	Studju ċentriku uniku N=12	Studju multiċentriku N=40
Doża ta' TRISENOX, mg/kg/kuljum (medjana, firxa)	0.16 (0.06 – 0.20)	0.15
Remissjoni kompleta	11 (92%)	34 (85%)
Żmien għar-remissjoni tal-mudullun tal-għadma	32 ġurnata	35 ġurnata
Żmien għal RK (medjan)	54 ġurnata	59 ġurnata
Sopravivenza ta' 18-il Xahar	67%	66%

L-istudju ta' istituzzjoni unika inkluda 2 pazjenti pedjatriċi (<18-il sena), it-tnejn kellhom RK. L-istudju multiċentriku inkluda 5 pazjenti pedjatriċi (<18-il sena), 3 minnhom kellhom RK. L-ebda tifel/tifla ta' taht il-5 snin ma kien ikkurat/a.

Fi trattamenti ta' wara il-konsolidazzjoni, 7 pazjenti fl-istudju ta' istituzzjoni unika u 18-il pazjent fl-istudju multiċentriku ngħataw aktar terapija ta' manteniment b' TRISENOX. Tlett pazjenti mill-istudju ta' istituzzjoni unika u 15-il pazjent mill-istudju multiċentriku ngħataw trapjanti ta' ċelluli staminali wara t-tmien ta' TRISENOX. Il-perijodu ta' KR medjan ta' Kaplan-Meier għall-istudju ta'

istituzzjoni unika kien 14-il xahar xhur u li qatt ma ntlahaq fi studju multiċentriku Fil-istadju ta' wara, 6 minn 12-il pazjent fl-istudju ta' istituzzjoni unika kienu ħajjin b' medja ta' żmien medju ta' wara ta' 28-il xahar (firxa minn 25 sa 29). Fl-istudju multiċentriku 27 minn 40 pazjent kienu ħajjin bi żmien medjan ta' 16-il xahar (firxa ta' minn 9 sa 25). L-estimi Kaplan-Meier ta' sopravivenza ta' 18-il xahar għal kull studju jidhru hawn taht.



Single Centre - Ċentru Uniku; At Risk – F'Riskju, Deaths – Mwiet; 18-Month – 18-il Xahar
Multicentre Study – Studju Multiċentriku; Months - Xhur

Konfirmazzjoni ċitogenetika tal-bidla għal ġenotip normali u l-bidla ta' Reverse transcriptase - polymerase chain reaction (RT-PCR) detection of PML/RAR α għan-normal huma murija fit-tabella 5 hawn taht.

Ċitogenetiċi wara terapija b'TRISENOX

Tabella 5

	Esperiment pilota ta' ċentru uniku N ma' KR=11	Esperiment multiċentriku N ma' KR=34
Ċitogenetiċi Konvenzjonali [t(15;17)]		
Assenti	8 (73%)	31 (91%)
Preżenti	1 (9%)	0%
Ma jistghux ikunu stmati	2 (18%)	3 (9%)
RT-PCR għal PML/RAR α		
Negattivi	8 (73%)	27 (79%)
Pożittivi	3 (27%)	4 (12%)
Ma jistghux jkunu stmati	0	3 (9%)

Ir-risponsi kienu osservati fuq il-medda tal-gruppi kollha ta' l-età li ġew ittestjati u li jvarjaw minn 6 sa 75 sena. Ir-rata ta' rispons kienet l-istess għaż-żewġ sessi. M'hemmx esperjenza fuq l-effett ta' TRISENOX fuq il-varjant APL li fih it-t(11;17) u t(5;17) translokazzjoni kromożomali.

Popolazzjoni pedjatrika

L-esperjenza fit-tfal hi limitata. Mis-7 pazjenti li għadhom m'għalqux 18-il sena (medda minn 5 sa 16-il sena) ikkurati bi TRISENOX fid-doża rakkomandata ta' 0.15 mg/kg/jum, 5 pazjenti kisbu rispons sħiħ (ara sezzjoni 4.2).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-forma inorganika u lajofilizzata ta' arsenic trioxide, meta mqegħda ġewwa soluzzjoni, tiffurma immedjatement il-prodott ta' idrolisi arsenious acid (As^{III}). As^{III} huwa l-ispeċi attiva farmakoloġikament ta' arsenic trioxide.

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni (V_d) għal As^{III} huwa kbir (>400 L) u dan jindika distribuzzjoni sinifikanti ġewwa t-tessuti bi twaħħil negligibbli mal-proteini. V_d huwa dipendenti fuq il-piż wkoll, jiżjed b'żjieda fil-piż tal-ġisem. Arsenic totali jakkumula primarjament fil-fwied, kliewi, u qalb u, fi kwantità inqas, fil-pulmun, xagħar, u dwiefer.

Bijotrasformazzjoni

Il-metaboliżmu ta' arsenic trioxide jinvolve ossidazzjoni ta' arsenious acid (As^{III}), l-ispeċi attiva ta' arsenic trioxide, għal arsenic acid (As^V), kif ukoll il-metilazzjoni ossidattiva għal monomethylarsonic acid (MMA^V) u dimethylarsinic acid (DMA^V) permezz ta' methyltransferases, primarjament fil-fwied. Il-metaboliti pentavalenti, MMA^V u DMA^V , huma osservati bil-mod fil-plażma (madwar 10-24 siegħa wara l-ewwel għoti ta' arsenic trioxide), iżda minhabba l-*half-life* itwal tagħhom, jakkumulaw aktar wara dożaġġ multiplu minn As^{III} . Il-grad ta' akkumulazzjoni ta' dawn il-metaboliti huwa dipendenti fuq il-kors ta' dożaġġ. L-akkumulazzjoni approssimattiva varjat minn 1.4 sa 8 darbiet wara għoti ta' doži multipli meta mqabbel ma' l-għoti ta' doża waħda. As^V huwa preżenti fil-plażma f'livelli relattivament baxxi biss.

Studji *in vitro* bl-enzimi b' mikrosomi tal-fwied tal-bnedmin urew li arsenic trioxide m'għandu l-ebda attività inibitorja fuq substrati ta' l-enzimi magġuri taċ-ċitokromju P450 bħal 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11. Sustanzi li huma substrati ta' dawn l-enzimi ta' P450 mhux mistennija li jinteraġixxu ma' TRISENOX.

Eliminazzjoni

Madwar 15% tad-doża mogħtija ta' TRISENOX hija mneħħija fl-awrina bħala As^{III} mhux mibdul. Il-metaboliti metilati ta' As^{III} (MMA^V , DMA^V) huma mneħħija primarjament fl-awrina. Il-koncentrazzjoni fil-plażma ta' As^{III} tonqos mill-koncentrazzjoni massima fil-plażma b'mod bifaziku b' *half-life* medja ta' l-eliminazzjoni terminali ta' 10 sigħat sa 14-il siegħa. It-tneħħija totali ta' As^{III} fuq il-firxa ta' doża waħda ta' 7-32 mg (mogħti bħala 0.15 mg/kg) hija 49 L/h u t-tneħħija renali hija 9 L/h. Fuq il-firxa ta' doži studjati t-tneħħija mhux dipendenti fuq il-piż ta' l-individwu jew fuq id-doża mogħtija. Il-*half-lives* medji stmati ta' l-eliminazzjoni terminali tal-metaboliti MMA^V u DMA^V huma 32 siegħa u 70 siegħa, rispettivament.

Indeboliment renali

It-tneħħija mill-plażma ta' As^{III} ma kienetx mibdula f'pazjenti b'indeboliment renali hafif (tneħħija tal-krejinina ta' 50-80 mL/min) jew b'indeboliment renali moderat (tneħħija tal-krejinina ta' 30-49 mL/min). It-tneħħija mill-plażma ta' As^{III} f'pazjenti b'indeboliment renali sever (tneħħija tal-krejinina inqas minn 30 mL/min) kienet 40% inqas meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni renali normali (ara sezzjoni 4.4).

Esponiment sistemiku għal MMA^V u DMA^V kellu tendenza li jkun akbar f'pazjenti b'indeboliment renali; il-konsegwenza klinika ta' dan mhux magħrufa iżda ma kienet innutata l-ebda żjieda fit-tossicità.

Indeboliment epatiku

Taghrif farmakokinetiku minn pazjenti b'karċinoma epatoċellulari b'indeboliment epatiku ħafif sa moderat jindika li As^{III} jew As^V ma jakkumulawx wara infużjonijiet ta' darbtejn fil-ġimgħa. Ma kienet osservata l-ebda tendenza ċara lejn żjieda fl-esponiment sistemiku għal As^{III} , As^V , MMA^V jew DMA^V bi tnaqqis fil-livell ta' funzjoni epatika kif stmat mill-AUC ta' doża normalizzata (kull mg ta' doża).

Linearità/nuqqas ta' linearità

Fil-firxa totali ta' doża waħda ta' 7 sa 32 mg (mogħti bħala 0.15 mg/kg), l-esponiment sistemiku (AUC) jidher li huwa lineari. It-tnaqqis mill-konċentrazzjoni massima fil-plażma ta' As^{III} iseħħ f'mod bifażiku u huwa kkaratterizzat minn fażi ta' distribuzzjoni rapida fil-bidu segwita minn fażi ta' eliminazzjoni terminali aktar bil-mod. Wara l-ġħoti ta' 0.15 mg/kg fuq kors ta' kuljum (n=6) jew ta' darbtejn fil-ġimgħa (n=3), kienet osservata akkumulazzjoni ta' madwar id-doppju ta' As^{III} meta mqabbel ma infużjoni waħda. Din l-akkumulazzjoni kienet kemmxejn aktar minn dak mistenni bbażat fuq riżultati ta' doża waħda.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Studji limitati dwar it-tossicità fuq is-sistema riproduttiva ta' arsenic trioxide f'bhejjem jindikaw embrijutossicità u teratoġenicità (difetti ta' tubu newrali, anoftalmija u mikroftalmija) fid-dożi mogħtija ta' minn 1 sa 10 darbiet id-doża klinika rakkomandata (mg/m^2). Ma sarux studju tal-fertilità b'TRISENOX. Kompownds arseniċi jikkaġunaw aberrazzjonijiet kromosomali u trasformazzjonijiet morfoloġikali ta' ċelluli mammaljani *in vitro* u *in vivo*. Ma saru l-ebda studji formali dwar il-karċinoġenicità ta' arsenic trioxide. Imma, arsenic trioxide u kompownds oħra arseniċi inorganici huma meqjusa bħala karkinoġenici umani.

6. TAGHRIF FARMACĒWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium hydroxide

Hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH)

Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

TRISENOX 1 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

4 snin.

TRISENOX 2 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

3 snin.

Wara d-dilwazzjoni fis-soluzzjoni fil-vini, TRISENOX hu kemikalment u fiżikament stabbli għal 24 siegħa f'15 °C-30 °C u 48 siegħa f'temperaturi fil-frigġ (2°C-8°C). Mill-lant mikrobioloġiku, il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax immedjatament, iż-żmien u l-kondizzjonijiet tal-ħażna tal-mediċini li għadhom qed jintużaw jaqgħu fuq spallejn minn juża l-prodott u normalment m'għandhomx ikunu ta' aktar minn 24 siegħa f'2 °C-8 °C, ħlief meta tkun saret id-dilwazzjoni taht kondizzjonijiet kkontrollati u aseptiċi validati.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodotti mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

TRISENOX 1 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Ampulla Tip 1 tal-ħġieġ borosilikati li fiha 10 mL ta' konċentrat. Kull pakkett fih 10 ampulli.

TRISENOX 2 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

6 mL ta' konċentrat f'kunjett tal-ħġieġ ċar borosilikat Tip I b'tapp tal-gomma chlorobutyl (tapp miksi bi FluroTec) u għatu ippjegat tal-aluminju b'buttuna *flip-top* tal-plastik. Kull pakkett fih 10 kunjetti.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Preparazzjoni ta' TRISENOX

It-teknika asettika għandha tiġi osservata b'mod strett f'kull hin meta jkun qed jiġi mmaniġġjat TRISENOX, press li m'hemm l-ebda sustanza preservattiva.

TRISENOX irid ikun dilwit ma' 100 sa 250 mL ta' 50 mg/mL (5%) glucose soluzzjoni għall-injezzjoni jew soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride hekk kif jingibed mill-ampulla jew mill-kunjett.

TRISENOX m'għandux jithallat ma' jew jingħata b'mod konkomitanti fl-istess linja ġol-vina ma' prodotti mediċinali oħra.

Is-soluzzjoni dilwita trid tkun ċara u bla kulur. Is-soluzzjonijiet parenterali kollha jridu jkunu spezzjonati viżwalment għall-frak u telf ta' kulur qabel ma jingħataw. Tużax il-preparazzjoni jekk hemm fram.

Proċedura ta' kif għandu jintrema

TRISENOX huwa għall-użu ta' darba biss u kull porzjon mhux użat ta' kull ampulla jew ta' kull kunjett għandu jintrema kif suppost. Terfġax porzjonijiet mhux użati għal għoti aktar tard.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

TRISENOX 1 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

UE/1/02/204/001

TRISENOX 2 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

EU/1/02/204/002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 05 Marzu 2002

Data tal-aħħar tiġdid: 05 Marzu 2007

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>

ANNES II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Almac Pharma Services Limited,
Almac House,
20 Seagoe Industrial Estate,
Craigavon,
BT63 5QD,
Ir-Renju Unit

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

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem,
L-Olanda

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2)

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Medicini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

TRISENOX 1 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
arsenic trioxide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull mL ta' konċentrat fih 1 mg ta' arsenic trioxide
Kull ampulla ta' 10 mL fiha 10 mg ta' arsenic trioxide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: sodium hydroxide, hydrochloric acid, ilma għall-injezzjonijiet

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
10 ampulli
10 mg/10 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini wara d-dilwizzjoni
Jintuża darba waħda biss
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żommu fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitossiku: immaniġġja b'kawtela

8. DATA TA' SKADENZA

JIS
Aqra l-fuljett dwar iż-żmien kemm idum tajjeb il-prodott dilwit

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

UE/1/02/204/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
AMPULLA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

TRISENOX 1 mg/mL konċentrat sterili
arsenic trioxide
Użu IV wara d-dilwizzjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Użah darba waħda biss

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

10 mg/10 mL

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA GHALL-KUNJETT TA' 2 MG/ML

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

TRISENOX 2 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
arsenic trioxide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull mL ta' konċentrat fih 2 mg ta' arsenic trioxide.
Kull kunjett ta' 6 mL fih 12-il mg ta' arsenic trioxide.

KONĊENTRAZZJONI ĠDIDA

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: sodium hydroxide, hydrochloric acid, ilma għall-injezzjonijiet,

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
10 kunjetti
12-il mg/6 mL

10x



5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini wara d-dilwizzjoni
Jintuża darba waħda biss
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żommu fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitossiku: immaniġġja b'kawtela

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Aqra l-fuljett dwar iż-żmien kemm idum tajjeb il-prodott dilwit

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

UE/1/02/204/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
KUNJETT 2 MG/ML

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

TRISENOX 2 mg/mL konċentrat sterili
arsenic trioxide
Użu IV wara d-dilwizzjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Użah darba waħda biss

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

12-il mg/6 mL

6. OHRAJN

KONĊENTRAZZJONI ĠDIDA

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

TRISENOX 1 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni arsenic trioxide

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma tingħata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwix elenkat f' dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum TRISENOX u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata TRISENOX
3. Kif jingħata TRISENOX
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen TRISENOX
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum TRISENOX u għalxiex jintuża

TRISENOX jintuża fil-każ ta' pazjenti adulti li jbatu minn lewkimja promijeloċitika akuta (APL) ta' riskju baxx sa intermedju ddiġanjostikata għall-ewwel darba, u f'pazjenti adulti, meta l-marda tagħhom ma tirrispondix għal terapija oħra. APL hi tip uniku ta' lewkimja mijelojdi, marda fejn ikun hemm ċelluli bojod abnormali fid-demm u hrug abnormali ta' demm u tbengil.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata TRISENOX

TRISENOX irid jingħata taht is-sopervizjoni ta' tabib li għandu esperjenza fit-trattament ta' lewkimji akuti.

M'għandekx tingħata TRISENOX

Jekk inti allergiku għal arsenic trioxide jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Għandek tkellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tingħata TRISENOX, jekk

- għandek indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi.
- għandek problemi tal-fwied.

It-tabib tiegħek ser jiehu l-prekawzjonijiet li ġejjin:

- Se jsiru testijiet biex jiċċekkjaw l-ammont ta' potassium, magnesium, calcium u kreatinina fid-demm tiegħek qabel ma tingħata l-ewwel doża ta' TRISENOX.
- Għandu jsirlekk irrekordjar elettriku tal-qalb (eletrokardjogram ECG) qabel tingħata l-ewwel doża.
- Testijiet tad-demm (potassium, calcium, magnesium u funzjoni tal-fwied) għandhom jiġi rripetuti matul il-kura tiegħek bi TRISENOX.
- Barra minn dan, int ser tmur għall-elektrokardjogrammi darbtejn fil-ġimgħa.
- Jekk int tinsab f'riskju ta' certu tip ta' ritmu abnormali tal-qalb (eż. torsade de pointes jew titwil ta' QTc) qalbek ser tkun immonitorjata l-hin kollu.
- It-tabib tiegħek jista' jimmonitorja s-saħħa tiegħek matul u wara t-trattament, għaliex arsenic trioxide, is-sustanza attiva f' TRISENOX, tista' tikkawża tipi oħra ta' kanċer. Inti għandek tirrapporta sintomi u ċirkostanzi godda u eċċezzjonali kull meta tara t-tabib tiegħek.

- Segwitu tal-funzjonijiet konjittivi u ta' mobilità tiegħek jekk għandek riskju ta' deficijenza ta' vitamina B1.

Tfal u adolexxenti

TRISENOX mhuwiex rakkomandat fi tfal u adolexxenti li għadhom m'għalqux 18-il sena.

Mediċini oħra u TRISENOX

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr ricetta.

B' mod partikolari għid lit-tabib tiegħek

- jekk qiegħed tieħu xi wiehed mid-diversi tipi ta' mediċini li jistgħu jikkawżaw bidla fir-ritmu tat-taħbit tal-qalb tiegħek. Dawn jinkludu:
 - xi tipi ta' mediċini kontra l-aritmija (mediċini wżati biex jiġi kkoreġut taħbit irregolari tal-qalb, eż. quinidine, amiodarone, sotalol, dofetilide)
 - mediċini għall-kura ta' psikożi (telf ta' kuntatt mar-realtà, eż. thioridazine)
 - mediċini għall-kura ta' dipressjoni (eż. amitriptyline)
 - xi tipi ta' mediċini għall-kura ta' infezzjonijiet batterjali (eż. erythromycin u sparfloxacin)
 - xi mediċini għall-kura ta' allergiji bħal hayfever, imsejha antistaminiċi (eż. terfenadine u astemizole)
 - kull mediċina li tikkawża tnaqqis ta' magnesium jew potassium fid-demm tiegħek (eż. amphotericin B)
 - cisapride (mediċina wżata biex tikkura ċertu problemi fl-istonku).
- L-effett ta' dawn il-mediċini fuq it-taħbit tal-qalb tiegħek jista' jaggrava permezz ta' TRISENOX. Għandek tkun ċert/ċerta li tgħid lit-tabib tiegħek dwar kull mediċina li qed tieħu.
- jekk qiegħed tieħu jew hadt dan l-aħħar xi mediċina li tista' taffettwa l-fwied tiegħek. Jekk m'intix ċert, uri l-flixxkun jew il-pakkett lit-tabib tiegħek.

TRISENOX ma' ikel u xorb

M'hemmx restrizzjonijiet fuq l-ikel u x-xorb tiegħek waqt li tkun qed tieħu TRISENOX.

Tqala

Itlob il-parir tat-tabib jew ta' l-ispizjar tiegħek qabel tieħu xi mediċina.

TRISENOX għandu mnejn jagħmel hsara fil-fetu meta jkun użat minn nisa tqal.

Jekk int tista' ssir tqila, int trid tieħu kontraċettivi effettivi waqt it-trattament b'TRISENOX.

Jekk inti tqila jew sirt tqila matul it-trattament b'TRISENOX, int trid titlob il-parir tat-tabib tiegħek.

L-irġiel għandhom jużaw ukoll kontraċettiv effettiv waqt it-trattament b'TRISENOX

Treddigh

Itlob il-parir tat-tabib jew ta' l-ispizjar tiegħek qabel tieħu xi mediċina.

L-arseniku fi TRISENOX jgħaddi ġol-ħalib tas-sider.

Peress li TRISENOX jista' jagħmel hsara lil trabi li qed jieħdu ż-żejża, treddax waqt li tkun qed tieħu TRISENOX.

Sewqan u thaddim ta' magni

TRISENOX hu mistenni li ma jkollu l-ebda influwenza, jew influwenza negligibbli fuq il-ħila tiegħek li ssuq. Jekk int thoss xi problema jew thossok ma tiflaħx wara injezzjoni ta' TRISENOX, int għandek tistenna sakemm is-sintomi jgħaddu qabel ma tibda ssuq jew thaddem il-magni.

TRISENOX fih sodium

Trisenox fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża. Jiġifieri li l-mediċina hi essenzjalment "ħielsa mis-sodium".

3. Kif jinghata TRISENOX

Tul u frekwenza tal-kura

Pazjenti li jbatu minn lewkimja promijeloċitika akuta ddiġanjostikata għall-ewwel darba

It-tabib tiegħek ser jagħtik TRISENOX darba kuljum bhala infużjoni. Fl-ewwel ċiklu tiegħek ta' trattament, int għandek mnejn tkun ikkurat kuljum għal mhux aktar minn 60 ġurnata jew sakemm it-tabib tiegħek jiddeċiedi li l-marda tiegħek qalbet għall-aħjar. Jekk il-marda tiegħek tirrispondi għal TRISENOX, int ser tinghata erba' ċikli ta' trattament addizzjonali. Kull ċiklu jikkonsisti minn 20 doża mogħtija 5 ijiem kull ġimgħa (segwiti minn jumejn ta' interuzzjoni) għal 4 ġimgħat segwiti minn 4 ġimgħat ta' interuzzjoni. It-tabib tiegħek ser jiddeċiedi eżattament kemm għandek tkompli tinghata t-terapija b'TRISENOX.

Pazjenti li jbatu minn lewkimja promijeloċitika akuta, li l-marda tagħhom ma rreaġixxietx għal terapiji oħrajn.

It-tabib tiegħek se jagħtik TRISENOX darba kuljum bhala infużjoni. Fl-ewwel ċiklu ta' trattament tiegħek inti għandek mnejn tkun ittrattat kuljum sa 50 ġurnata l-iktar jew sakemm it-tabib tiegħek jiddetermina li l-marda tiegħek qalbet għall-aħjar. Jekk il-marda tiegħek tirrispondi għal TRISENOX, inti ser tinghata t-tieni ċiklu ta' trattament ta' 25 doża mogħtija 5 ijiem kull ġimgħa (segwiti minn jumejn ta' interuzzjoni) għal 5 ġimgħat. It-tabib tiegħek ser jiddeċiedi eżattament kemm għandek tkompli tinghata t-terapija b'TRISENOX.

Mod ta' kif u mnejn jinghata

TRISENOX irid jiġi dilwit b'soluzzjoni li jkun fiha glucose jew soluzzjoni li jkun fiha sodium chloride.

Trisenox normalment jinghata minn tabib jew infermier. Jinghata bhala dripp (infużjoni) go vina fuq perijodu ta' minn siegħa sa sagħtejn, imma l-infużjoni għandha mnejn tiehu aktar żmien jekk ikun hemm effetti sekondarji bhal hmura fil-wiċċ jew sturdament.

TRISENOX m'għandux jithallat ma', jew ikun infużat mill-istess tubu ma' mediċini oħra.

Jekk it-tabib jew l-infermier tiegħek jagħtik TRISENOX aktar milli suppost

Int għandek mnejn ikollok konvulsjonijiet, indebboliment muskolari u konfużjoni. Jekk jiġri dan, it-trattament b'TRISENOX irid jitwaqqaf minnufih u t-tabib tiegħek ser jikkura d-doża eċċessiva arsenika.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Ghid lit-tabib jew infermier/a tiegħek immedjatament jekk tinnota l-effetti sekondarji li ġejjin, għax dawn jistgħu jkunu sinjali ta' kundizzjoni severa li tissejjah "sindrome ta' divrenzjar", li tista' tkun fatali:

- diffikultà biex tiehu n-nifs
- sogħla
- uġiġh fis-sider
- deni

Ghid lit-tabib jew infermier/a tiegħek immedjatament jekk tinnota wiehed jew aktar mill-effetti sekondarji li ġejjin, għax dawn jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni allergika:

- diffikultà biex tiehu n-nifs

- deni
- zieda f'daqqa fil-piż
- zamma tal-ilma
- hass hażin
- palpitatedazzjonijiet (taħbit qawwi tal-qalb li tista' thossu f'sidrek)

Waqt li tkun qed tinghata l-kura b'TRISENOX, int ghandek mnejn thoss wiehed mir-reazzjonijiet li ġejjin:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw lil iktar minn persuna 1 minn kull 10):

- għeja kbira, uġiġħ, deni, uġiġħ ta' ras
- nawseja, rimettar, dijarea
- sturdament, uġiġħ fil-muskoli, tmewwit jew tnefnim
- raxx jew ħakk, zieda fil-livell ta' zokkor fid-demm, edema (nefha minhabba ammont eċċessiv ta' fluwidu),
- qtugħ ta' nifs, rata mgħaġla ta' taħbit tal-qalb, intraċċar anormali ta' ECG tal-qalb
- tnaqqas fil-livell tal-potassium jew magnesium fid-demm, testijiet tal-funzjoni tal-fwied li jagħtu riżultat mhux normali li jinkludu l-preżenza ta' bilirubina jew gamma-glutamyltransferase żejda fid-demm

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli tad-demm (plejtlits, ċelluli ħomor u/jew bojod tad-demm), zieda fiċ-ċelluli bojod tad-demm
- sirdat, zieda fil-piż
- deni minhabba infezzjoni u livelli baxx ta' ċelluli bojod tad-demm, infezzjoni b'herpes zoster
- uġiġħ fis-sider, ħruġ ta' demm fil-pulmun, nuqqas ta' ossiġnu (livell baxx ta' ossiġnu), akkumulazzjoni ta' fluwidu madwar il-qalb jew il-pulmun, pressjoni tad-demm baxxa, ritmu mhux normali ta' taħbit tal-qalb
- aċċessjonijiet, uġiġħ fil-ġogi jew fl-għadam, infjammazzjoni tal-vini jew l-arterji
- zieda fil-livell tas-sodium jew magnesium, ketoni fid-demm u fl-awrina (ketoacidożi), testijiet tal-funzjoni tal-kliewi li jagħtu riżultat mhux normali insuffiċjenza tal-kliewi
- uġiġħ fl-istonku (fiż-żaqq)
- ħmura tal-ġilda, wiċċ minfuħ, vista mċajpra

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli):

- infezzjoni fil-pulmun, infezzjoni fid-demm
- infjammazzjoni tal-pulmun li tikkawża wġiġħ fis-sider u qtugħ ta' nifs, insuffiċjenza kardijaka
- deidratazzjoni (nixfa), konfużjoni
- mard ċerebrali (Enċefalopatija, enċefalopatija ta' Wernicke) b'diversi manifestazzjonijiet inklużi diffikultajiet biex tuża idejk u saqajk, disturbi fid-diskors u konfużjoni

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen TRISENOX

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-ampulla u l-kartuna.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Wara d-dilwazzjoni, jekk ma tużahx minnufih, il-hinijiet u l-kondizzjonijiet tal-ħażna tal-medicini jaqgħu fuq spallejn it-tabib u normalment ma jkunux ta' aktar minn 24 siegħa f²°C – 8°C għajr meta tkun saret id-dilwazzjoni f' ambjent sterili.

Din il-medicina m'għandhiex tintuża jekk tinnota xi frak jew jekk is-soluzzjoni ikun fiha telf fil-kulur.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih TRISENOX

- Is-sustanza attiva hi arsenic trioxide. Kull mL ta' koncentrat fih 1 mg ta' arsenic trioxide. Kull ampulla ta' 10 mL fiha 10 mg ta' arsenic trioxide.
- Is-sustanzi l-ohra huma sodium hydroxide, hydrochloric acid u ilma għal injezzjonijiet. Ara sezzjoni 2 "Trisenox fih sodium".

Kif jidher TRISENOX u l-kontenut tal-pakkett

- TRISENOX hu koncentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni (koncentrat sterili). TRISENOX jingħata f' ampulli tal-ħgiegħ bhala soluzzjoni koncentrata, ċara, bla kulur, milwima. Kull kartuna fiha 10 ampulli tal-ħgiegħ li tużahom darba biss.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Teva B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, L-Olanda

Manifattur

Almac Pharma Services Limited, Almac House, 20 Seagoe Industrial Estate, Craigavon, BT63 5QD, Ir-Renju Unit

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

Teva Pharmaceuticals Europe B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, L-Olanda

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f' {XX/SSSS}

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.

Hemm ukoll links għal siti elettronici ohra dwar mard rari u kura.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

IT-TEKNIKA ASETTIKA TRID TIĠI OSSERVATA B'MOD STRETT F'KULL HIN META JKUN QED JIĠI MMANIĠĠJAT TRISENOX, GHAX M'HEMM L-EBDA SUSTANZA PRESERVATTIVA.

Dilwizzjoni ta' TRISENOX

TRISENOX irid jiġi dilwit qabel ma jingħata.

L-istaff għandu jiġi mħarregħ biex jimmaniġġja u jiddilwi arsenic trioxide u għandu lbies protettiv adattat.

Kif tiftaħ l-ampulla: Żomm l-ampulla ta' TRISENOX bit-tarf tal-kulur ippuntat 'il fuq u quddiemek. Ċaqraq jew tektek l-ampulla biex iġġib kwalunkwe fluwidu li jkun hemm fl-istemma għal ġol-korp tal-ampulla. Issa aghfas bis-saba' l-kbir tiegħek fuq it-tarf ikkulurit u qaċċat l-ampulla billi żżomm il-korp tal-ampulla b' mod sod bl-id l-oħra.

Dilwizzjoni: Daħhal b'attenzjoni l-labra ta' siringa ġol-ampulla u iġbed 'il fuq il-kontenut kollu. TRISENOX irid imbagħad jiġi dilwit immedjatament b' 100 sa 250 mL ta' glucose 50 mg/mL (5%) soluzzjoni għall-injezzjoni jew sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni.

Porzjonijiet mhux użat ta' kull ampulla jridu jintremew kif suppost. Terfax kwalunkwe porzjonijiet mhux użati għal għoti iktar tard.

Użu ta' TRISENOX

TRISENOX huwa għall-użu ta' darba waħda biss. Huwa m'għandux jithallat ma' jew jingħata b' mod konkomitanti fl-istess linja ġol-vina ma' prodotti mediċinali oħra.

TRISENOX għandu jingħata fil-vina fuq firxa ta' 1-2 sigħat. Il-perijodu ta' infużjoni għandu mnejn jittawwal sa 4 sigħat jekk ir-reazzjonijiet vażomotoriċi ikunu osservati. M'hemm b'żonn ta' kateter fil-vina ċentrali.

Is-soluzzjoni dilwita trid tkun ċara u bla kulur. Is-soluzzjonijiet parenterali kollha jridu jkunu spezzjonati viżwalment għall-frak u telf ta' kulur qabel ma jingħata. Tużax il-preparazzjoni jekk hemm frak.

Wara d-dilwazzjoni fis-soluzzjoni fil-vina, TRISENOX hu kemikalment u fiżikament stabbli għal 24 siegħa f' 15-30°C u 48 siegħa f' temperaturi fil-frigġ (2-8°C). Mill-lant mikrobioloġiku, il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax immedjatament, il-ħinijiet u l-kondizzjonijiet tal-ħażna tal-mediċini li għadhom qed jintużaw jaqgħu fuq spallejn minn już l-prodott u normalment m'għandhomx ikunu ta' aktar minn 24 siegħa f' 2-8°C, ħlief meta tkun saret id-dilwazzjoni taħt kondizzjonijiet kkontrollati u aseptiċi validati.

Proċedura ta' kif għandu jintrema

Kull fdal tal-prodott mhux użat, kwalunkwe affarijiet li għamli kuntatt mal-prodott jew skart li jibqa' wara l-użu għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

TRISENOX 2 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni arsenic trioxide

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma tingħata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f' dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum TRISENOX u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata TRISENOX
3. Kif jingħata TRISENOX
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen TRISENOX
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum TRISENOX u għalxiex jintuża

TRISENOX jintuża fil-każ ta' pazjenti adulti li jbatu minn lewkimja promijeloċitika akuta (APL) ta' riskju baxx sa intermedju ddijanjożtikata għall-ewwel darba, u f'pazjenti adulti, meta l-marda tagħhom ma tirrispondix għal terapija oħra. APL hi tip uniku ta' lewkimja mijelojdi, marda fejn ikun hemm ċelluli bojod abnormali fid-demm u hrug abnormali ta' demm u tbengil.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata TRISENOX

TRISENOX irid jingħata taht is-sopervizjoni ta' tabib li għandu esperjenza fit-trattament ta' lewkimji akuti.

M'għandekx tingħata TRISENOX

Jekk inti allergiku għal arsenic trioxide jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Għandek tkellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tingħata TRISENOX, jekk

- għandek indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi.
- għandek problemi tal-fwied.

It-tabib tiegħek ser jiehu l-prekawzjonijiet li ġejjin:

- Se jsiru testijiet biex jiċċekkjaw l-ammont ta' potassium, magnesium, calcium u kreatinina fid-demm tiegħek qabel ma tingħata l-ewwel doża ta' TRISENOX.
- Għandu jsirlekk irrekordjar elettriku tal-qalb (eletrokardjogram ECG) qabel tingħata l-ewwel doża.
- Testijiet tad-demm (potassium, calcium, magnesium u funzjoni tal-fwied) għandhom jiġi rripetuti matul il-kura tiegħek bi TRISENOX.
- Barra minn dan, int ser tmur għall-eletrokardjogrammi darbtejn fil-ġimgħa.
- Jekk int tinsab f'riskju ta' certu tip ta' ritmu abnormali tal-qalb (eż. torsade de pointes jew titwil ta' QTc) qalbek ser tkun immonitorjata l-hin kollu.
- It-tabib tiegħek jista' jimmonitorja s-saħħa tiegħek matul u wara t-trattament, għaliex arsenic trioxide, is-sustanza attiva f' TRISENOX, tista' tikkawża tipi oħra ta' kanċer. Inti għandek tirrapporta sintomi u ċirkostanzi godda u eċċezzjonali kull meta tara t-tabib tiegħek.

- Segwitu tal-funzjonijiet konjittivi u ta' mobilità tiegħek jekk għandek riskju ta' deficijenza ta' vitamina B1.

Tfal u adolexxenti

TRISENOX mhuwiex rakkomandat fi tfal u adolexxenti li għadhom m'għalqux 18-il sena.

Mediċini oħra u TRISENOX

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra, anki daww mingħajr riċetta.

B'mod partikolari għid lit-tabib tiegħek

- jekk qiegħed tieħu xi wieħed mid-diversi tipi ta' mediċini li jistgħu jikkawżaw bidla fir-ritmu tat-taħbit tal-qalb tiegħek. Dawn jinkludu:
 - xi tipi ta' mediċini kontra l-aritmija (mediċini wżati biex jiġi kkoreġut taħbit irregolari tal-qalb, eż. quinidine, amiodarone, sotalol, dofetilide)
 - mediċini għall-kura ta' psikożi (telf ta' kuntatt mar-realtà, eż. thioridazine)
 - mediċini għall-kura ta' dipressjoni (eż. amitriptyline)
 - xi tipi ta' mediċini għall-kura ta' infezzjonijiet batterjali (eż. erythromycin u sparfloxacin)
 - xi mediċini għall-kura ta' allergiji bħal hayfever, imsejha antistaminiċi (eż. terfenadine u astemizole)
 - kull mediċina li tikkawża tnaqqis ta' magnesium jew potassium fid-demm tiegħek (eż. amphotericin B)
 - cisapride (mediċina wżata biex tikkura ċertu problemi fl-istonku).
- L-effett ta' dawn il-mediċini fuq it-taħbit tal-qalb tiegħek jista' jaggrava permezz ta' TRISENOX. Għandek tkun ċert/ċerta li tgħid lit-tabib tiegħek dwar kull mediċina li qed tieħu.
- jekk qiegħed tieħu jew ħadt dan l-aħħar xi mediċina li tista' taffettwa l-fwied tiegħek. Jekk m'intix ċert, uri l-flixxkun jew il-pakkett lit-tabib tiegħek.

TRISENOX ma' ikel u xorb

M'hemmx restrizzjonijiet fuq l-ikel u x-xorb tiegħek waqt li tkun qed tieħu TRISENOX.

Tqala

Itlob il-parir tat-tabib jew ta' l-ispizjar tiegħek qabel tieħu xi mediċina.

TRISENOX għandu mnejn jagħmel ħsara fil-fetu meta jkun użat minn nisa tqal.

Jekk int tista' ssir tqila, int trid tieħu kontraċettivi effettivi waqt it-trattament b'TRISENOX.

Jekk inti tqila jew sirt tqila matul it-trattament b'TRISENOX, int trid titlob il-parir tat-tabib tiegħek.

L-irġiel għandhom jużaw ukoll kontraċettivi effettivi waqt it-trattament b'TRISENOX

Treddigh

Itlob il-parir tat-tabib jew ta' l-ispizjar tiegħek qabel tieħu xi mediċina.

L-arseniku fi TRISENOX jgħaddi ġol-ħalib tas-sider.

Peress li TRISENOX jista' jagħmel ħsara lil trabi li qed jieħdu ż-żejża, treddax waqt li tkun qed tieħu TRISENOX.

Sewqan u thaddim ta' magni

TRISENOX hu mistenni li ma jkollu l-ebda influwenza, jew influwenza negligibbli fuq il-ħila tiegħek li ssuq. Jekk int thoss xi problema jew thossok ma tiflaħx wara injezzjoni ta' TRISENOX, int għandek tistenna sakemm is-sintomi jgħaddu qabel ma tibda ssuq jew thaddem il-magni.

TRISENOX fih sodium

Trisenox fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża. Jiġifieri li l-mediċina hi essenzjalment "ħielsa mis-sodium".

3. Kif jinghata TRISENOX

Tul u frekwenza tal-kura

Pazjenti li jbatu minn lewkimja promijeloċitika akuta ddiġanjostikata għall-ewwel darba

It-tabib tiegħek ser jagħtik TRISENOX darba kuljum bħala infużjoni. Fl-ewwel ċiklu tiegħek ta' trattament, int għandek mnejn tkun ikkurat kuljum għal mhux aktar minn 60 ġurnata jew sakemm it-tabib tiegħek jiddeċiedi li l-marda tiegħek qalbet għall-aħjar. Jekk il-marda tiegħek tirrispondi għal TRISENOX, int ser tingħata erba' ċikli ta' trattament addizzjonali. Kull ċiklu jikkonsisti minn 20 doża mogħtija 5 ijiem kull ġimgħa (segwiti minn jumejn ta' interuzzjoni) għal 4 ġimgħat segwiti minn 4 ġimgħat ta' interuzzjoni. It-tabib tiegħek ser jiddeċiedi eżattament kemm għandek tkompli tingħata t-terapija b'TRISENOX.

Pazjenti li jbatu minn lewkimja promijeloċitika akuta, li l-marda tagħhom ma rreaġixxiex għal terapiji oħrajn.

It-tabib tiegħek se jagħtik TRISENOX darba kuljum bħala infużjoni. Fl-ewwel ċiklu ta' trattament tiegħek inti għandek mnejn tkun ittrattat kuljum sa 50 ġurnata l-iktar jew sakemm it-tabib tiegħek jiddetermina li l-marda tiegħek qalbet għall-aħjar. Jekk il-marda tiegħek tirrispondi għal TRISENOX, inti ser tingħata t-tieni ċiklu ta' trattament ta' 25 doża mogħtija 5 ijiem kull ġimgħa (segwiti minn jumejn ta' interuzzjoni) għal 5 ġimgħat. It-tabib tiegħek ser jiddeċiedi eżattament kemm għandek tkompli tingħata t-terapija b'TRISENOX.

Mod ta' kif u mnejn jinghata

TRISENOX irid jiġi dilwit b'soluzzjoni li jkun fiha glucose jew soluzzjoni li jkun fiha sodium chloride.

Trisenox normalment jingħata minn tabib jew infermier. Jingħata bħala dripp (infużjoni) go vina fuq perijodu ta' minn siegħa sa sagħtejn, imma l-infużjoni għandha mnejn tieħu aktar żmien jekk ikun hemm effetti sekondarji bħal ħmura fil-wiċċ jew sturdament.

TRISENOX m'għandux jithallat ma', jew ikun infużat mill-istess tubu ma' mediċini oħra.

Jekk it-tabib jew l-infermier tiegħek jagħtik TRISENOX aktar milli suppost

Int għandek mnejn ikollok konvulsjonijiet, indebboliment muskolari u konfużjoni. Jekk jiġri dan, it-trattament b'TRISENOX irid jitwaqqaf minnufih u t-tabib tiegħek ser jikkura d-doża eċċessiva arsenika.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Ghid lit-tabib jew infermier/a tiegħek immedjatement jekk tinnotta l-effetti sekondarji li ġejjin, għax dawn jistgħu jkunu sinjali ta' kundizzjoni severa li tissejjah "sindrome ta' divrenzjar", li tista' tkun fatali:

- diffikultà biex tieħu n-nifs
- sogħla
- uġiġħ fis-sider
- deni

Ghid lit-tabib jew infermier/a tieghek immedjatament jekk tinnotta wiehed jew aktar mill-effetti sekondarji li ġejjin, għax dawn jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni allergika:

- diffikultà biex tiegħu n-nifs
- deni
- zieda f'daqqa fil-piż
- zamma tal-ilma
- hażin
- palpatazzjonijiet (taħbit qawwi tal-qalb li tista' tħossu f'sidrek)

Waqt li tkun qed tingħata l-kura b'TRISENOX, int għandek mnejn thoss wiehed mir-reazzjonijiet li ġejjin:

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw lil iktar minn persuna 1 minn kull 10):

- għeja kbira, uġiġħ, deni, uġiġħ ta' ras
- nawseja, rimettar, dijarea
- sturdament, uġiġħ fil-muskoli, tmewwit jew tnefnim
- raxx jew hażin, zieda fil-livell ta' zokkor fid-demm, edema (nefha minħabba ammont eċċessiv ta' fluwidu),
- qtugħ ta' nifs, rata mgħaġla ta' taħbit tal-qalb, intraċċar anormali ta' ECG tal-qalb
- tnaqqas fil-livell tal-potassium jew magnesium fid-demm, testijiet tal-funzjoni tal-fwied li jagħtu riżultat mhux normali li jinkludu l-preżenza ta' bilirubina jew gamma-glutamyltransferase żejda fid-demm

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli tad-demm (plejtlits, ċelluli ħomor u/jew bojod tad-demm), zieda fiċ-ċelluli bojod tad-demm
- sirdat, zieda fil-piż
- deni minħabba infezzjoni u livelli baxx ta' ċelluli bojod tad-demm, infezzjoni b'herpes zoster
- uġiġħ fis-sider, ħruġ ta' demm fil-pulmun, nuqqas ta' ossiġnu (livell baxx ta' ossiġnu), akkumulazzjoni ta' fluwidu madwar il-qalb jew il-pulmun, pressjoni tad-demm baxxa, ritmu mhux normali ta' taħbit tal-qalb
- aċċessjonijiet, uġiġħ fil-gogi jew fl-għadam, infjammazzjoni tal-vini jew l-arterji
- zieda fil-livell tas-sodium jew magnesium, ketoni fid-demm u fl-awrina (ketoaċidożi), testijiet tal-funzjoni tal-kliwi li jagħtu riżultat mhux normali insuffiċjenza tal-kliwi
- uġiġħ fl-istonku (fiż-żaqq)
- ħmura tal-ġilda, wiċċ minfuħ, vista mċajpra

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli):

- infezzjoni fil-pulmun, infezzjoni fid-demm
- infjammazzjoni tal-pulmun li tikkawża wġiġħ fis-sider u qtugħ ta' nifs, insuffiċjenza kardijaka
- deidratazzjoni (nixfa), konfużjoni
- mard ċerebrali (Enċefalopatija, enċefalopatija ta' Wernicke) b'diversi manifestazzjonijiet inklużi diffikultajiet biex tuża idejk u saqajk, disturbi fid-diskors u konfużjoni

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen TRISENOX

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-ticketta tal-kunjett u l-kartuna.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Wara d-dilwazzjoni, jekk ma tużahx minnufih, il-hinijiet u l-kondizzjonijiet tal-ħażna tal-medicini jaqgħu fuq spallejn it-tabib u normalment ma jkunux ta' aktar minn 24 siegħa f²°C – 8°C għajr meta tkun saret id-dilwazzjoni f'ambjent sterili.

Din il-medicina m'għandhiex tintuża jekk tinnota xi frak jew jekk is-soluzzjoni ikun fiha telf fil-kulur.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih TRISENOX

- Is-sustanza attiva hi arsenic trioxide. Kull mL ta' konċentrat fih 2 mg ta' arsenic trioxide. Kull kunjett ta' 6 mL fih 12-il mg ta' arsenic trioxide.
- Is-sustanzi l-oħra huma sodium hydroxide, hydrochloric acid u ilma għal injezzjonijiet. Ara sezzjoni 2 "Trisenox fih sodium".

Kif jidher TRISENOX u l-kontenut tal-pakkett

- TRISENOX hu konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili). TRISENOX jingħata f'kunjeti tal-ħġieġ bħala soluzzjoni konċentrata, ċara, bla kulur, milwima. Kull kartuna fiha 10 kunjetti tal-ħġieġ li tużahom darba biss.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Teva B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, L-Olanda

Manifattur

Teva Pharmaceuticals Europe B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, L-Olanda

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f' {XX/SSSS}

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.

Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-professionisti tal-kura tas-saħħa biss:

IT-TEKNIKA ASETTIKA TRID TIĠI OSSERVATA B'MOD STRETT F'KULL HIN META JKUN QED JIĠI MMANIĠĠJAT TRISENOX, GHAX M'HEMM L-EBDA SUSTANZA PRESERVATTIVA.

Dilwizzjoni ta' TRISENOX

TRISENOX irid jiġi dilwit qabel ma jingħata.

L-istaff għandu jiġi mħarregg biex jimmaniġġja u jiddilwi arsenic trioxide u għandu lbies protettiv adattat.

ATTENZJONI, INNOTA IL-KONĊENTRAZZJONI L-ĠDIDA (2 mg/mL)

Dilwizzjoni: Dahħal b'attenzjoni l-labra ta' siringa gol-kunjett u iġbed il-volum meħtieġ. TRISENOX irid imbagħad jiġi dilwit immedjatament b' 100 sa 250 mL ta' glucose 50 mg/mL (5%) soluzzjoni għall-injezzjoni jew sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni.

Porzjonijiet mhux użati ta' kull kunjett iridu jintremew kif suppost. Terfax kwalunkwe porzjonijiet mhux użati għal għoti iktar tard.

Użu ta' TRISENOX

TRISENOX huwa għall-użu ta' darba waħda biss. Huwa m'għandux jithallat ma' jew jinghata b'mod konkomitanti fil-istess linja ġol-vina ma' prodotti mediċinali oħra.

TRISENOX għandu jinghata fil-vina fuq firxa ta' 1-2 sigħat. Il-perijodu ta' infużjoni għandu mnejn jittawwal sa 4 sigħat jekk ir-reazzjonijiet vażomotoriċi ikunu osservati. M'hemmx bżonn ta' kateter fil-vina ċentrali.

Is-soluzzjoni dilwita trid tkun ċara u bla kulur. Is-soluzzjonijiet parenterali kollha jridu jkunu spezzjonati viżwalment għall-frak u telf ta' kulur qabel ma jinghata. Tużax il-preparazzjoni jekk hemm fram.

Wara d-dilwazzjoni fis-soluzzjoni fil-vina, TRISENOX hu kemikalment u fiżikament stabbli għal 24 siegħa f' 15-30°C u 48 siegħa f' temperaturi fil-frigg (2-8°C). Mill-lant mikrobioloġiku, il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax immedjatement, il-hinijiet u l-kondizzjonijiet tal-ħażna tal-mediċini li għadhom qed jintużaw jaqgħu fuq spallejn min juża l-prodott u normalment m'għandhomx ikunu ta' aktar minn 24 siegħa f' 2-8°C, ħlief meta tkun saret id-dilwazzjoni taht kondizzjonijiet kkontrollati u aseptiċi validati.

Proċedura ta' kif għandu jintrema

Kull fdal tal-prodott mhux użat, kwalunkwe affarijiet li għamlu kuntatt mal-prodott jew skart li jibqa' wara l-użu għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.