

ANNESS 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-gene ta' lewkimja promijeloċitika/riċettur tal-aċidu retinojku-alfa (PML/RAR-alfa).

Ir-rata tar-rispons tas-sottotipi oħra tal-lewkimja mijeloġenuża akuta għal arsenic trioxide ma gietx 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 ġimgħa. It-trattament għandu jitkompla għal 4 ġimgħat iva u 4 ġimgħat le, għal għadd totali ta' 4 ċikli.

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 issehh 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 ġimgħa wara t-tmiem tat-terapija ta' l-indużżjoni. TRISENOX għandu jingħata ġol-vina b'doża ta' 0.15 mg/kg/kuljum għal 25 doża mogħtija matul 5 ġranet kull ġimgħa, segwiti minn waqfien ta' 2 ġranet, u ripetuti għal 5 ġimgħat.

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 jerġgħu jibdew 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 jerġa' jibda f'50% tad-doża preċedenti ta' kuljum. Jekk l-episodju tossiku ma jerġax jigri fi żmien 7 ijiem minn meta jerġa' jibda t-trattament bir-rata mnaqqsa, id-doża ta' kuljum tista' terġa' tiżdied 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 jsehhu 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-trattament 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 bħala lewkimja promijeloċitika akuta-aċida-retinojka (RA-APL) jew sindrome ta' divrenzjar ta' APL, kkaratterizzat minn deni, qtugħ ta' nifs, żjeda 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 jissuggerixxu s-sindrome (deni, qtugħ ta' nifs u/jew żjeda fil-piż, każi awskultatori abnormali fis-sider jew abnormalitajiet radjografiki mingħajr spjegazzjoni), it-trattament b'TRISENOX għandu jitwaqqaf temporanjament u għandhom jingħataw minnufih dożi għoljin ta' sterojdi (10 mg ta' dexamethasone għol-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/mehtieg klinikament, hija rakkomandata wkoll terapija diuretika fl-istess waqt. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti ma jinhtigux waqfien permanenti tat-terapija b'TRISENOX matul it-trattament tas-sindrome ta' divrenzjar ta' APL. Malli jkun naqs s-sinjali u s-sintomi, it-trattament b'TRISENOX jista' jitkompla b'50% tad-doża ta' qabel matul l-ewwel 7 ijiem. Sussegwentement, jekk ma jkunx hemm aggravar tat-tossiċità ta' qabel, TRISENOX jista' jitkompla b'dożaġġ shiħ. Jekk jergħu jfieggu s-sintomi, TRISENOX għandu jitnaqqas għad-dożaġġ ta' qabel. Sabiex jiġi evitat l-iżvilupp tas-sindrome ta' divrenzjar ta' APL matul it-trattament ta' induzzjoni, prednisone (0.5 mg/kg ta' piż tal-ġisem kuljum matul it-trattament 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-trattament bl-isterojdi għax m'hemmx esperjenza dwar l-għoti taż-żewġ sterojdi u l-kimoterapija matul it-trattament tas-sindrome ta' attivazzjoni tal-lewkoċiti minhabba TRISENOX. L-esperjenza wara tqegħid fis-suq tissuggerixxi li sindrome simili għandu mnejn isehh f'pazjenti b'tipi oħra ta' malinnjetà. Il-monitoraġġ u l-immaniġġjar ta' dawn il-pazjenti għandu jsir kif inhun 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-trattament 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-għoti 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 1-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 minhabba 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-konċentrazzjonijiet tal-potassju jridu jinżammu oghla minn 4 mEq/L u l-konċentrazzjonijiet tal-magnesium iridu jinżammu oghla minn 1.8 mg/dl. Pazjenti li jilhqgħu l-valur assolut ta' l-intervall QT >500 msec jridu jergħu jiġu assessjati u għandha tittiehed 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 jinbeda mill-ġdid b'50% tad-doża ta' kuljum ta' qabel. Jekk ma jergax issehh titwil tal-QTc fi żmien 7 ijiem mill-bidu mill-ġdid tat-trattament bid-doża mnaqqs, 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 tigi miżjuda għal 100% tad-doża oriġinali jekk ma jsehhx titwil. M'hemm l-ebda tagħrif dwar l-effett ta' arsenic trioxide fuq l-intervall QTc matul l-infużjoni. Għandhom jittiehdu electrocardjogrammi darbtejn fil-ġimgħa, u aktar ta' spiss għall-pazjenti li mhumieks 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-ogħla livell tan-normal, it-trattament b'TRISENOX għandu jinbeda 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 shiha. 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 aġġustament 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 aġġustament fid-doża.

Anzjani

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

Iperleukoċitożi

It-trattament b'arsenic trioxide kien assoċjat ma' l-iżvilupp ta' iperleukoċitożi ($\geq 10 \times 10^3/\mu\text{L}$) f'xi pazjenti b'APL li tirkadi/refrattarja. Ma jidhirx li kien hemm rabta bejn il-kownts tal-linjabazi taċ-ċelluli bojod fid-dem (WBC) u l-iżvilupp ta' iperleukoċitożi u l-anqas ma jidher li kien hemm korrelazzjoni bejn il-kownt tal-linjabazi tal-WBC u l-oġġla kownts tal-WBC. L-Iperleukoċitożi 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. Ghoxrin pazjent (50%) b'APL li tirkadi/refrattarja esperjenzaw lewkoċitożi; imma, fil-każ ta' dawn il-pazjenti kollha, il-kownts WBC kienu qed jonqsu jew kienu reġġu saru normali sa meta r-remissjoni tal-mudullun ta' l-ghadma 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 lewkoċitożi 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 lewkoċitożi sostnuta wara l-bidu tat-terapija għandhom jingħataw hydroxyurea. Hydroxyurea għandha titkompli b'doża speċifika sabiex l-ghadd 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
$10-50 \times 10^3/\mu\text{L}$	500 mg erba' darbiet kuljum
$>50 \times 10^3/\mu\text{L}$	1,000 mg erba' darbiet kuljum

Żvilupp ta' tumuri malinni primarji oħrajn

Is-sustanza attiva ta' TRISENOX, arsenic trioxide, hija karċinogenu 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 irrappurtata f'pazjenti b'defiċjenza ta'

vitamina B1. Pazjenti b'riskju ta' defiċjenza 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' supplement 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, ipokalmija 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 ipokalmija jew ipomanjesimja, bħal ngħidu aħna djuretiċi jew amphotericin B, għandhom mnejn ikollhom riskju oġġla 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 ipokalmija jew ipomanjesimja. Tagħrif ieħor 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 treddigh

Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Minhabba r-riskju ġenotossiku ta' komposti ta' arsenic (ara sezzjoni 5.3), nisa li jistgħu joħorgu tqal għandhom jużaw miżuri kontraċettivi effettivi waqt it-trattament bi TRISENOX u għal 6 xhur wara li jitlesta t-trattament.

L-irġiel għandhom jużaw miżuri kontraċettivi effettivi u jingħataw parir biex ma jnisslux tfal waqt li jkunu qed jirċievu TRISENOX u għal 3 xhur wara li jitlesta t-trattament.

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 tqila waqt li tkun qed tiehu dan il-prodott, il-pazjent għandu jiġi nfurmat dwar il-ħsara potenzjali għall-fetu.

Treddigh

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

Fertilità

Ma saru l-ebda studji kliniċi u/jew studji li mhumx kliniċi dwar il-fertilità bi TRISENOX.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

TRISENOX m'ghandu l-ebda effett jew ftit li xejn ghandu effett fuq il-hila 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, ipokalemija, newtrogenija, u żjieda fl-alanine amino transferase (ALT). 50% tal-pazjenti bil-APL li tirkadi/refrattarja kellhom il-lewkoċitożi, 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, lewkoċitożi, intervall QT imtawwal (li jinkludi torsade de pointes), pulsazzjoni veloċi atrijali fibrillazzjoni/atrijali, iperglicemija u varjetà ta' reazzjonijiet avversi serji marbutin ma' emorragija, 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 tissepara l-episodji avversi wieħed mill-ieħor bil-proċess mhux ikkontrollat tal-marda kmieni matul il-kors tat-trattament u l-ħafna prodotti mediċinali konkometanti li huma meħtieġa biex jiġu kkontrollati is-sintomi u l-morbidità.

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, newtrogenija u titwil fil-QTc, ġew osservati f'pazjenti kkurati b'arsenic trioxide.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin kienu rappurtati fl-istudju APL0406 f'pazjenti ddiagnostikati għall-ewwel darba u fil-provi kliniċi u/jew wara it-tqegħid fis-suq tal-mediċina 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 hdan kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati f'ordni fejn daww li huma inqas serji jidhru l-ewwel.

Tabella 2

	Il-grad 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		
Newtrogenija bid-deni	Komuni	Komuni
Lewkoċitożi	Komuni	Komuni
Newtrogenija	Komuni	Komuni

	Il-grad i kollha	Gradi ≥3
Panċitopenija	Komuni	Komuni
Tromboċitopenija	Komuni	Komuni
Anemija	Komuni	Mhux magħruf
Lewkopenija	Mhux magħruf	Mhux magħruf
Limfopenija	Mhux magħruf	Mhux magħruf
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		
Iperglicemija	Komuni hafna	Komuni hafna
Ipokalmija	Komuni hafna	Komuni hafna
Ipermanjesimja	Komuni hafna	Komuni
Ipernatremija	Komuni	Komuni
Ketoaċidożi	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' divrenżjar	Komuni hafna	Komuni hafna
Qtugħ ta' nifs	Komuni hafna	Komuni
Nuqqas ta' ossiġnu	Komuni	Komuni
Effużjoni plewrali	Komuni	Komuni
Ugħigh plewritiku	Komuni	Komuni
Emorraġija 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		
Ħakk tal-ġilda	Komuni hafna	Mhux magħruf
Raxx	Komuni hafna	Mhux magħruf

	Il-grad i kollha	Gradi ≥ 3
Eritema	Komuni	Komuni
Edema tal-wieċ	Komuni	Mhux magħruf
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi u tal-ghadam		
Mijaġġa	Komuni hafna	Komuni
Artraġġa	Komuni	Komuni
Uġiġħ fl-ghadam	Komuni	Komuni
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinaria		
Insuffiċjenza tal-kliwi	Komuni	Mhux magħruf
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		
Deni	Komuni hafna	Komuni
Uġiġħ	Komuni hafna	Komuni
Għeja kbira	Komuni hafna	Mhux magħruf
Edema	Komuni hafna	Mhux magħruf
Uġiġħ fis-sider	Komuni	Komuni
Sirdat	Komuni	Mhux magħruf
Investigazzjonijiet		
Żieda f'alanine aminotransferase	Komuni hafna	Komuni
Żieda f'aspartate amino transferase	Komuni hafna	Komuni
Titwil tal-QT fl-elettrokardjogram	Komuni hafna	Komuni
Iperbilirubinemia	Komuni	Komuni
Żieda fil-kreatinina tad-dem	Komuni	Mhux magħruf
Żieda fil-piż	Komuni	Mhux magħruf
Żieda f'gamma-glutamyltransferase*	Mhux magħruf*	Mhux magħruf*

*Fl-istudju CALGB C9710, 2 każijiet ta' grad ≥ 3 zieda f'GGT ġew irrappurtati fil-200 pazjent li rċewu ċikli ta' konsolidazzjoni ta' TRISENOX (ċiklu 1 u ċiklu 2) kontra xejn fil-parti tal-istudju tal-kontroll.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Sindrome ta' divrenzjar

Matul it-trattament b'TRISENOX, 14 minn 52 pazjent fl-istudju ta' APL f'ambjent ta' rkadar kellhom wiehied jew aktar mis-sintomi ta' sindrome ta' divrenzjar ta' APL, ikkaratterizzat b'deni, qtugħ ta' nifs, żjieda fil-piż, infiltrati pulmonari u effużjonijiet plewrali jew perikardjali, bil- jew mingħajr lewkoċitożi (ara sezzjoni 4.4). Sebgha u għoxrin pazjent kellhom lewkoċitożi ($WBC \geq 10 \times 10^3/\mu l$) matul l-induzzjoni, 4 minnhom kellhom valuri oghla minn 100,000/ μl . Il-kownts tal-linjabazi taċ-ċelluli bojod fid-dem (WBC) ma kinux jikkorrelaw ma' l-iżvilupp ta' lewkoċitożi meta ġew studjati, u l-kownts WBC matul it-terapija ta' konsolidazzjoni ma' kinux għolja daqs daww ta' meta saru l-induzzjoni. F'dawn l-istudji, il-lewkoċitożi ma kinitx ikkurata permezz ta' prodotti mediċinali kemoterapewtiċi. Il-prodotti mediċinali li jintużaw biex ibaxxu l-kownt taċ-ċelluli bojod fid-dem spiss jiggraww it-tossiċitajiet aktar serji li huma assoċjati ma' lewkoċitożi, u l-ebda metodu standard ma nstab li hu effettiv. Pazjent wiehied li kien ikkurat skond programm ta' l-użu b'kompazzjoni miet minn infart ċerebrali minhabba il-lewkoċitożi wara t-trattament bil-prodotti mediċinali kemoterapewtiċi biex ibaxxu l-kownt WBC. L-osservazzjoni hi l-metodu rrakkomandat bl-intervent f'każi magħżula biss.

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

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

Fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, sindrome ta' divrenzjar, bħas-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 aritmija 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-għoti konkomitanti ta' prodotti mediċinali li jtaqlu l-QT, passat ta' torsade de pointes, titwil ta' l-intervall QT li diġà kien jeżisti, insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, l-għoti ta' djuretiċi li jnaqqsu l-potassju, jew kondizzjonijiet oħra li jwasslu għal ipokalimja jew ipomanjesimja. Pazjent (li rċieva prodotti mediċinali 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 mingħajr aktar xhieda ta' titwil ta' QT.

F'pazjenti ddijanostikati għall-ewwel darba, b'APL ta' riskju baxx sa intermedju, kien osservat titwil ta' QTc f'15.6%. F'pazjent wieħed 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 wieħed minnhom kompli u ngħata TRISENOX addizzjonali matul il-protokoll sussegwenti. Erbgha u erbghin 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 reversibbli hekk kif waqaf t-trattament b'TRISENOX.

Epatossicità (grad 3-4)

F'pazjenti ddijanostikati 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 ddijanostikati għall-ewwel darba, b'APL ta' riskju baxx sa intermedju, sehhew 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 mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. 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 jissuġġerixxu tossicità serja akuta arsenika (eż. konvulżjonijiet, debolezza fil-muskoli u konfużjoni), TRISENOX għandu jitwaqqaf minnufih u terapija ta' kelazzjoni flimkien ma' penicillamine b'doża ta' kuljum ta' ≤ 1 g kuljum għandha mnejn tkun ikkonsiderata. Iż-żmien tat-trattament bil-penicillamine jrid ikun evalwat u wieħed irid iqies il-valuri tal-laboratorju ta' l-arseniku fl-awrina. Fil-każ ta' pazjenti li ma jistgħux jiehdu l-prodott mediċinali orali, wieħed 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 g kuljum ta' penicillamine. Meta jkun hemm kojagulopatija, l-għoti 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 rrakkomandat. Fil-każ ta' pazjenti li jbatu minn doża eċċessiva severa, akuta ta' arseniku, wieħed għandu jara jekk għandux jingħata d-dijaliżi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIČI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi oħra, 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 ddijanostikata għall-ewwel darba

TRISENOX kien investigat f'77 pazjent iddijanostikati 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 iddijanostikata 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' takiarritmija 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 - <i>overall survival</i>) ta' sentejn	99	91		p=0.02
Sopravivenza mingħajr mard (DFS - <i>disease-free survival</i>) ta' sentejn	97	90		p=0.11
Inċidenza kumulattiva ta' rkadar (CIR - <i>cumulative incidence of relapse</i>) 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. Wieħed minnhom kien kliniku ta' investigatur (n=12) u l-ieħor 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-istudju multiċentriku ngħataw doża fissa ta' 0.15 mg/kg/kuljum. TRISENOX kien mogħti ġol-vina fuq firxa ta' minn 1 sa 2 saġhtejn 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 muriġa fil-qosor fit-tabella 4 t'hawn taht.

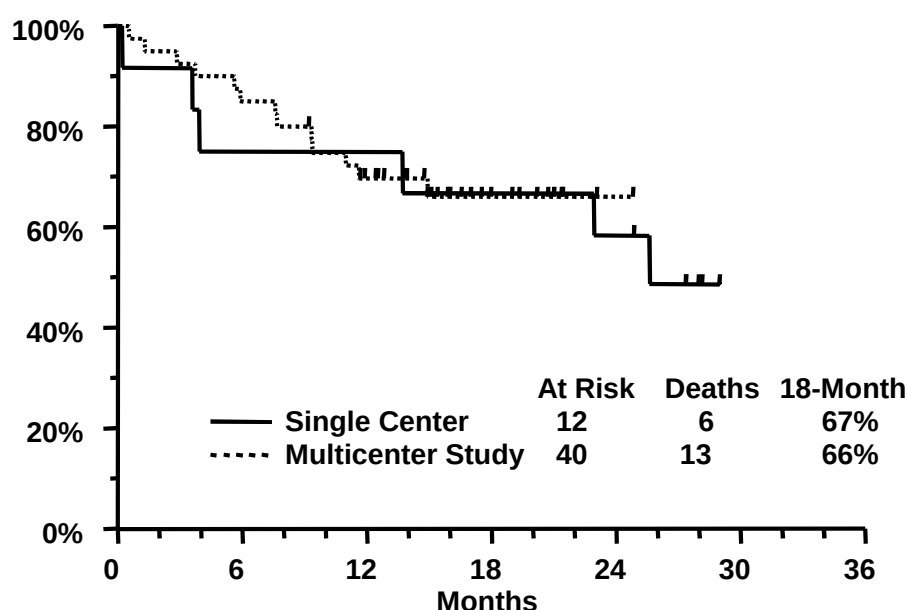
Tabella 4

	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' taħt 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-tmiem 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-istudju 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 taħt.



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 taħt.

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%
	2 (18%)	3 (9%)

Ma jistghux ikunu stmati		
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 shih (ara sezzjoni 4.2).

5.2 Tagħrif 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 farmakologikament 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, jiżdied b'żjeda 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 jinvolvejja 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 multipli 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' dozi 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 maġġuri 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 mistennja 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' dozi 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-krejatinina ta' 50-80 mL/min) jew b'indeboliment renali moderat (tneħħija tal-krejatinina ta' 30-49 mL/min). It-tneħħija mill-plażma ta' As^{III} f'pazjenti b'indeboliment renali sever (tneħħija tal-krejatinina 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

Tagħrif farmakokinetiku minn pazjenti b'karċinoma epatoċellulari b'indeboliment epatiku hafif sa moderat jindika li As^{III} jew As^V ma jakkumulawx wara infużjonijiet ta' darbtejn fil-gimgha. 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 bifaziku u huwa kkaratterizzat minn fażi ta' distribuzzjoni rapida fil-bidu segwita minn fażi ta' eliminazzjoni terminali aktar bil-mod. Wara l-ghoti ta' 0.15 mg/kg fuq kors ta' kuljum (n=6) jew ta' darbtejn fil-gimgha (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 Tagħrif 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/m²). Ma sarux studju tal-fertilità b'TRISENOX. Kompownds arseniċi jikkaġunaw aberrazzjonijiet kromosomali u trasformazzjonijiet morfoloġikali ta' ċelluli mammalġani *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 FARMACEWTIKU

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 daww imsemmija f'seżzjoni 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
4 snin.

Wara d-dilwazzjoni fis-soluzzjoni fil-vini, TRISENOX hu kemikalment u fiżikament stabbli għal 24 siegħa f' 15-30°C u 72 siegħa f' temperaturi fil-frigġ (2-8°C). Mill-lant mikrobioloġiku, il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax immedjatament, iż-żmien u l-kondizzjonijiet tal-ħażna tal-medicini li għadhom qed jintużaw jaqgħu fuq spallejn minn iż-żmien u 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.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwazzjoni tal-prodotti medicinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo 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, miksi b'għata protettiva tal-plastik, 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 aseptika għandha tiġi osservata b'mod strett f'kull hin meta jkun qed jiġi mmaniġġjat TRISENOX, peress 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 medicinali 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. Terfġhax porzjonijiet mhux użati għal għoti aktar tard.

Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-lijijiet 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' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNESS 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 MEDICINALI**

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

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ 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

Merckle GmbH
Graf-Arco-Str-3,
89079 Ulm,
Il-Ġermanja

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ 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 ppreżentati 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' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat 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 minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS 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 jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitossiku: immanigġja 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



5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal gol-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/1/02/204/002

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 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
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

Citotossiku

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

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

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma tinghata 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-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwix elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu TRISENOX u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata TRISENOX
3. Kif jinghata TRISENOX
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen TRISENOX
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu TRISENOX u għalxiex jintuża

TRISENOX jintuża fil-każ ta' pazjenti adulti li jbatu minn lewkimja promijeloċitika akuta (APL) ta' riskju baxx sa intermedju ddijanostikata 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 tinghata TRISENOX

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

M'għandekx tinghata TRISENOX

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Għandek tkellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tinghata 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 tinghata l-ewwel doża ta' TRISENOX.
- Għandu jsirlekk irrekordjar elettriku tal-qalb (elettrokardjogram ECG) qabel tinghata 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-elettrokardjogrammi 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-ispiżjar tiegħek jekk qieghed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra, anki daww mingħajr riċetta.

B'mod partikolari għid lit-tabib tiegħek

- jekk qieghed tieħu xi wiehed mid-diversi tipi ta' mediċini li jistgħu jikkawżaw bidla fir-ritmu tat-tahbit tal-qalb tiegħek. Dawn jinkludu:
 - xi tipi ta' mediċini kontra l-aritmija (mediċini wżati biex jiġi kkoreġut tahbit 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-tahbit tal-qalb tiegħek jista' jaggrava permezz ta' TRISENOX. Għandek tkun ċert/ċerta li tgħid lit-tabib tiegħek dwar kull mediċina li qed tieħu.
- jekk qieghed 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-ispiżjar 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 u għal 6 xhur wara li jitlesta t-trattament.

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 u jingħataw parir biex ma jnisslux tfal waqt li jkun qad jirċievu TRISENOX u għal 3 xhur wara li jitlesta t-trattament.

Treddigh

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

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

Peress li TRISENOX jista' jagħmel ħsara lil trabi li qed jieħdu ż-żejża, treddax waqt li tkun qed tieħu TRISENOX u għal ġimgħatejn wara l-aħħar doża.

Sewqan u thaddim ta' magni

TRISENOX hu mistenni li ma jkollu l-ebda influwenza, jew influwenza negligibbli fuq il-hila 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. Jigifieri li l-medicina hi essenzjalment "hielsa mis-sodium".

3. Kif jinghata TRISENOX

Tul u frekwenza tal-kura

Pazjenti li jbatu minn lewkimja promijeloċitika akuta ddijanjustikata 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 tinghata erba' ċikli ta' trattament addizzjonali. Kull ċiklu jikkonsisti minn 20 doża mogħtija 5 ijiem kull ġimgha (segwiti minn jumejn ta' interuzzjoni) għal 4 ġimghat segwiti minn 4 ġimghat 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 terapija 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 tinghata t-tieni ċiklu ta' trattament ta' 25 doża mogħtija 5 ijiem kull ġimgha (segwiti minn jumejn ta' interuzzjoni) għal 5 ġimghat. 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 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-wieċ jew sturdament.

TRISENOX m'għandux jithallat ma', jew ikun infużat mill-istess tubu ma' medicini 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-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Għid 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 tieħu n-nifs
- sogħla
- uġiġħ fis-sider

- deni

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

- diffikultà biex tiegħu n-nifs
- deni
- żieda f'daqqa fil-piż
- żamma tal-ilma
- hażin
- palpitazzjonijiet (taħbit qawwi tal-qalb li tista' thossu f'sidrek)

Waqt li tkun qed tingħata l-kura b'TRISENOX, int għandek 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 hażin, żieda 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), żieda fiċ-ċelluli bojod tad-demm
- sirdat, żieda 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-gogi jew fl-għadam, infjammazzjoni tal-vini jew l-arterji
- żieda fil-livell tas-sodium jew magnesium, ketoni fid-demm u fl-awrina (ketoacidozi), 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, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar 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-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-ampulla u l-kartuna.

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Wara d-dilwazzjoni, jekk ma tużahx minnufih, il-hinijiet u l-kondizzjonijiet tal-hażna tal-mediċini jaqgħu fuq spallejn it-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier u normalment ma jkunux ta' aktar minn 24 siegħa f'2 sa 8 °C għajr meta tkun saret id-dilwazzjoni f'ambjent sterili.

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

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx 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 1 mg ta' arsenic trioxide. Kull ampulla ta' 10 mL fiha 10 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'ampulli tal-ħġieġ bħala soluzzjoni konċentrata, ċara, bla kulur, milwima.
- Kull kartuna fiha 10 ampulli tal-ħġieġ li tużahom darba biss.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid 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-aħħar f' {XX/SSSS}

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

Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra 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 mħarreg 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. Ċaq laq jew tek tek 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: Dahhal 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'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 jingħata. 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 72 siegħa f'temperaturi fil-frigġ (2-8°C). Mill-lant mikrobiologiku, il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax immedjatament, il-hinijiet u l-kondizzjonijiet tal-ħażna tal-mediċini li għadhom qed jintużaw jaqgħu fuq spallejn minn fuq 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.

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 tinghata 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-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwix elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu TRISENOX u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata TRISENOX
3. Kif jinghata TRISENOX
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen TRISENOX
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu TRISENOX u għalxiex jintuża

TRISENOX jintuża fil-każ ta' pazjenti adulti li jbatu minn lewkimja promijeloċitika akuta (APL) ta' riskju baxx sa intermedju ddijanjożtika 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 tinghata TRISENOX

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

M'għandekx tinghata TRISENOX

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Għandek tkellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tinghata 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 tinghata l-ewwel doża ta' TRISENOX.
- Għandu jsirlekk irrekordjar elettriku tal-qalb (elettrokardjogram ECG) qabel tinghata 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-elettrokardjogrammi 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-ispiżjar tiegħek jekk qieghed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta.

B'mod partikolari għid lit-tabib tiegħek

- jekk qieghed tieħu xi wiehed mid-diversi tipi ta' mediċini li jistgħu jikkawżaw bidla fir-ritmu tat-tahbit tal-qalb tiegħek. Dawn jinkludu:
 - xi tipi ta' mediċini kontra l-aritmija (mediċini wżati biex jiġi kkoreġut tahbit 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-tahbit tal-qalb tiegħek jista' jaggrava permezz ta' TRISENOX. Għandek tkun ċert/ċerta li tghid lit-tabib tiegħek dwar kull mediċina li qed tieħu.
- jekk qieghed 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-ispiżjar 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 u għal 6 xhur wara li jitlesta t-trattament.

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 u jingħataw parir biex ma jnisslux tfal waqt li jkun qed jirċievu TRISENOX u għal 3 xhur wara li jitlesta t-trattament.

Treddigh

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

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

Peress li TRISENOX jista' jagħmel ħsara lil trabi li qed jieħdu ż-żejża, treddax waqt li tkun qed tieħu TRISENOX u għal ġimghatejn wara l-aħħar doża.

Sewqan u thaddim ta' magni

TRISENOX hu mistenni li ma jkollu l-ebda influwenza, jew influwenza negligibbli fuq il-hila 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. Jigifieri li l-medicina hi essenzjalment “hielsa 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 tinghata erba' ċikli ta' trattament addizzjonali. Kull ċiklu jikkonsisti minn 20 doża mogħtija 5 ijiem kull ġimgha (segwiti minn jumejn ta' interuzzjoni) għal 4 ġimghat segwiti minn 4 ġimghat 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 terapija 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 tinghata t-tieni ċiklu ta' trattament ta' 25 doża mogħtija 5 ijiem kull ġimgha (segwiti minn jumejn ta' interuzzjoni) għal 5 ġimghat. 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 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-wieċ jew sturdament.

TRISENOX m'għandux jithallat ma', jew ikun infużat mill-istess tubu ma' medicini 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-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Għid 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' divrenzar”, li tista' tkun fatali:

- diffikultà biex tieħu n-nifs
- sogħla

- uġiġh fis-sider
- deni

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

- diffikultà biex tiehu n-nifs
- deni
- żieda f'daqqa fil-piż
- żamma tal-ilma
- hażen
- palpitazzjonijiet (taħbit qawwi tal-qalb li tista' thossu f'sidrek)

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

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

- għeja kbira, uġiġh, deni, uġiġh ta' ras
- nawseja, rimettar, dijarea
- sturdament, uġiġh fil-muskoli, tmewwit jew tnefnim
- raxx jew hażen, żieda 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), żieda fiċ-ċelluli bojod tad-demm
- sirdat, żieda fil-piż
- deni minhabba infezzjoni u livelli baxx ta' ċelluli bojod tad-demm, infezzjoni b'herpes zoster
- uġiġh 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, uġiġh fil-ġogi jew fl-għadam, infjammazzjoni tal-vini jew l-arterji
- żieda fil-livell tas-sodium jew magnesium, ketoni fid-demm u fl-awrina (ketoacidożi), testijiet tal-funzjoni tal-kliwi li jagħtu riżultat mhux normali insuffiċjenza tal-kliwi
- uġiġh 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 wġiġh 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-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji 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-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

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

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ta' hażna speċjali.

Wara d-dilwazzjoni, jekk ma tużax minnufih, il-hinijiet u l-kondizzjonijiet tal-hażna tal-mediċini jaqgħu fuq spallejn it-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier u normalment ma jkunux ta' aktar minn 24 siegħa f'2 sa 8 °C għajr meta tkun saret id-dilwazzjoni f'ambjent sterili.

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

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx 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, miksija b'għata protettiva tal-plastik, 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

Merckle GmbH, Graf-Arco-Str-3, 89079 Ulm, Il-Ġermanja

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

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

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

Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra 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 mħarreġ 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 ġol-kunjett u iġbed il-volum meħtieġ. TRISENOX irid imbagħad jiġi dilwit immedjatement 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 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-perjodu ta' infużjoni għandu mnejn jittawwal sa 4 sigħat jekk ir-reazzjonijiet vażomotoriċi ikunu osservati. M'hemm 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 jingħata. 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 72 siegħa f'temperaturi fil-frigġ (2-8°C). Mill-lant mikrobiologiku, 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 minn juża 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 għamlu kuntatt mal-prodott jew skart li jibqa' wara l-użu għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.